

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1908

THÈSE

N°

172

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 2 Avril 1908, à 1 heure

PAR

Solo LEIBOVICI

Ancien externe des Hôpitaux de Paris
et de la Clinique obstétricale Tarnier

Né le 9 Juin 1884, à Barlad (Roumanie)

PROPHYLAXIE ANTIDIPHTÉRIQUE

PAR

LA SÉROTHÉRAPIE

(Essai de sérothérapie antidiphtérique dans les grandes villes)

Anaphylaxie et Maladie du Sérum

Président : M. CHANTEMESSE, professeur

Juges { MM. RAYMOND, professeur
BEZANÇON, agrégé
CLAUDE, agrégé

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les
diverses parties de l'enseignement médical*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

BONVALOT-JOUVE

15, RUE RACINE, 15

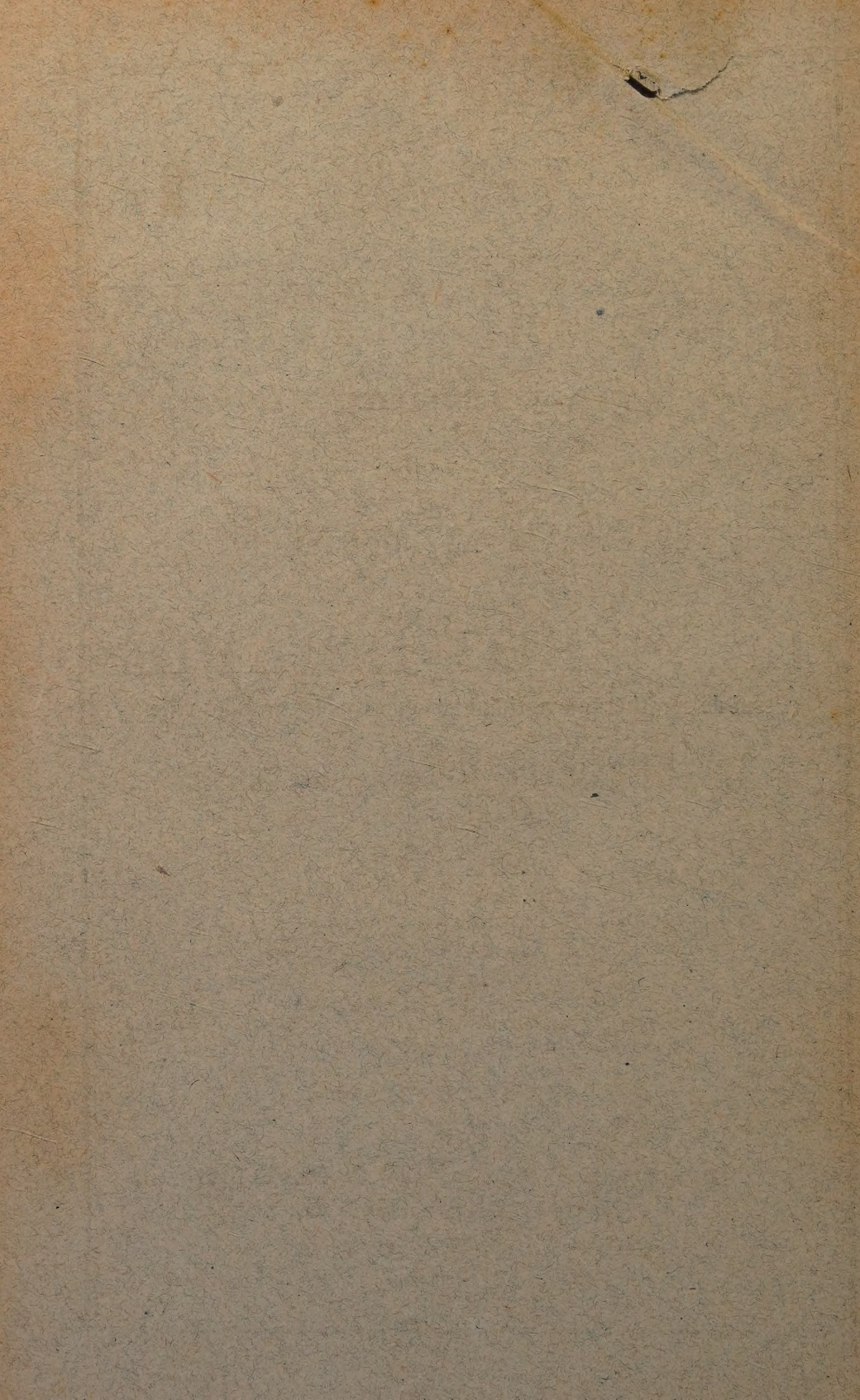
1908

172

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE



172

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1908

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 2 Avril 1908, à 1 heure

PAR

Solo LEIBOVICI

Ancien externe des Hôpitaux de Paris
et de la Clinique obstétricale Tarnier

Né le 9 Juin 1884, à Barlad (Roumanie)

PROPHYLAXIE ANTIDIPHTÉRIQUE

PAR

LA SÉROTHÉRAPIE

(Essai de sérothérapie antidiphtérique dans les grandes villes)

Anaphylaxie et Maladie du Sérum



Président : M. CHANTEMESSE, professeur

Juges { MM. RAYMOND, professeur
BEZANÇON, agrégé
CLAUDE, agrégé

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les
diverses parties de l'enseignement médical*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

BONVALOT-JOUVE

15, RUE RACINE, 15

1908

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen		M. LANDOUZY
Professeurs		MM.
Anatomie.....		NICOLAS
Physiologie.....		CH. RICHET
Physique médicale.....		GARIEL
Chimie organique et Chimie générale.....		GAUTIER
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....		BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales.....		BOUCHARD
Pathologie médicale.....	}	BRISSAUD
		DEJERINE
Pathologie chirurgicale.....		LANNELONGUE
Anatomie pathologique.....		PIERRE MARIE
Histologie.....		PRENANT
Opérations et appareils.....		QUENU
Pharmacologie et matière médicale.....		POUCHET
Thérapeutique.....		GILBERT
Hygiène		CHANTEMESSE
Médecine légale.....		THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....		GILBERT BALLEST
Pathologie expérimentale et comparée.....		ROGER
Clinique médicale.....	}	HAYEM
		DIEULAFOY
		DEBOVE
		LANDOUZY
Maladies des enfants.....		HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....		JOFFROY
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux.....		RAYMOND
Clinique chirurgicale.....	}	LE DENTU
		BERGER
		RECLUS
		SEGOND
Clinique ophtalmologique.....		DE LAPERRONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.....		ALBARRAN
Clinique d'accouchements.....	}	PINARD
		BAR
		RICHEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique.....		POZZI
Clinique chirurgicale infantile.....		KIRMISSON
Clinique thérapeutique.....		ALBERT ROBIN
Agrégés en exercice.		
MM.		
AUVRAY	CUNEO	LAUNOIS
BALTHAZARD	DEMELIN	LECENE
BRANCA	DESGREZ	LEGRY
BEZANCON (FER.)	DUVAL (PIERRE)	LENORMANT
BRINDEAU	GOSSET	LCEPER
BROCA (ANDRÉ)	GOUGET	MACAIGNE
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD
CARNOT	JEANSELME	MARION
CASTAIGNE	JOUSSET (ANDRÉ)	MORESTIN
CLAUDE	LABBE (MARCEL)	MULON
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX
		NOBECOURT
		OMBREDANNE
		POTOCKI
		PROUST
		RENON
		RICHAUD
		RIEFFEL, chef
		des travaux anat.
		SICARD
		ZIMMERN

Par délibération en date du 8 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions, émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Pour les soins infiniment dévoués que vous m'avez prodigués étant atteint de croup à une époque, hélas ! où le sérum bienfaiteur n'existait pas encore, pour la sollicitude que vous m'avez toujours témoignée, enfin pour les principes d'honneur et du devoir que vous m'avez appris à aimer, je vous dédie ce travail en filial hommage de mon amour vénéré.

A MON FRÈRE JACQUES LEIBOVICI

Ingénieur aux Aciéries de France

A MES SŒURS ET A MES FRÈRES

MEIS ET AMICIS

A TOUS MES MAITRES

A MON AMI LE DOCTEUR LUCIEN GRAUX

Directeur de la Gazette Médicale

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR CHANTEMESSE

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris

Inspecteur général des Services sanitaires

Médecin des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'honneur

Arrivé au terme de nos études, et en inscrivant suivant l'usage dans notre thèse inaugurale, les noms de ceux dont les encouragements ne firent jamais défaut, de même que les noms de nos Maîtres, nous obéissons bien moins aux traditions de convenance qu'à nos sentiments de bien sincère reconnaissance.

Qu'il nous soit donc permis, au seuil de notre carrière médicale, d'exprimer publiquement notre hommage de gratitude à ceux auxquels nous sommes redevables de notre vie, comme aux maîtres éminents auxquels nous devons la meilleure partie de notre instruction professionnelle.

La diphtérie nous ayant frappé dans notre enfance, et les vagues souvenirs de la terrible maladie étant toujours présents à notre esprit, nous concevons une véritable joie en étudiant dans notre thèse la question de prophylaxie antidiphtérique, de contribuer à côté d'autres travaux, à la propagation des mesures destinées à garantir contre la cruelle maladie, et par conséquent de tendre à épargner des deuils ou dispenser des douleurs.

Atteint du croup, nous dûmes la vie aux soins dévoués de notre mère, qui n'épargna rien de son être pour suppléer à l'insuffisance du traitement spécifique, le dévouement et les soins sans bornes.

A cette occasion, nous avons à cœur, en dédiant ce modeste travail comme pieux hommage filial de notre vive reconnaissance, de dire combien nous révérons le père et la mère dont la laborieuse vie a toujours été un continuel exemple de travail, de dévouement et d'honneur ; c'est le plus beau patrimoine qu'on puisse léguer.

Mais à côté un autre devoir nous incombe : nous avons été l'élève des différents maîtres, et il n'est que juste de leur témoigner notre gratitude. Que notre maître Lesage, dont nous sommes fier d'avoir été l'élève, en nous inspirant ce travail, reçoive notre tribut de reconnaissance et nos vifs remerciements pour la bienveillance qu'il nous a témoignée, et pour les précieux conseils qu'il n'a cessé de nous prodiguer.

Nous adressons un souvenir à la mémoire du professeur Tillaux dont nous avons pu apprécier l'extrême bonté auprès des malades et dont la science, si simplement mise à la portée de tous, même des plus humbles débutants, nous permit d'aborder les premières notions de chirurgie.

Successivement nous suivîmes comme élève bénévole le service du professeur Roger, où nous apprîmes les premiers éléments de clinique médicale. Nous lui adressons notre reconnaissance.

Que M. le Dr Barié, médecin de l'hôpital Laënnec, en nous initiant aux maladies internes et spécialement aux maladies du cœur où il passe en maître, veuille recevoir l'expression de notre sincère gratitude.

Nous avons été externe de M. le Dr Balzer à l'hôpital Saint-Louis, où nous apprîmes les maladies de la peau et les maladies vénériennes ; que ce maître, si hautement bienveillant, et qui sait tant se faire sympathiser par ses élèves, reçoive l'hommage de notre profonde reconnaissance. Nous en conserverons un meilleur souvenir, pour l'attention qu'il nous a toujours témoignée.

Nous fûmes ensuite externe à la Maison municipale de santé dans le service du professeur agrégé M. le Dr Mauclair, sous la direction duquel nous avons mieux pénétré l'étude de la clinique chirurgicale. Nous le prions de recevoir notre respectueuse reconnaissance.

Ayant eu la bonne fortune de passer comme externe à la clinique Tarnier dans le service du professeur Budin, nous ne pûmes hélas ! connaître le maître que trop brièvement, la mort l'ayant emporté, victime de son œuvre.

Nous adressons un respectueux hommage à sa mémoire

Le professeur agrégé, M. le Dr Lepage, chargé du cours, dans un enseignement brillamment fait, nous inculqua les notions pratiques d'obstétrique si agréablement parsemées de principes de déontologie médicale.

Nous lui adressons l'expression de notre bien vive reconnaissance.

Que MM. les Drs Coudert et Cathala, chefs de clinique de la Faculté, reçoivent aussi nos meilleurs remerciements.

Enfin que nos amis, et tous ceux envers lesquels nous avons contracté une dette de reconnaissance, veuillent recevoir en témoignage l'hommage de ce travail.

Nous adressons nos très respectueux remerciements à M. le professeur Chantemesse, pour le grand honneur si envié, qu'il nous a fait, en acceptant la présidence de notre thèse.

Prophylaxie antidiphtérique

Par la Sérothérapie

INTRODUCTION

L'histoire ayant ses enseignements, et comme notre travail se rapporte à un sujet d'hygiène prophylactique contre la maladie contagieuse type — la diphtérie —, nous estimons utile, afin de faire mieux ressortir les rapports existant entre épidémie et prophylaxie, de rappeler brièvement l'histoire et la tendance contemporaine de la science destinée à garantir et à prévenir contre les maladies.

L'hygiène, médecine préservatrice, est la science qui nous fait connaître le milieu dans lequel l'homme évolue, qui établit des règles et des principes de façon à entretenir et améliorer la fonction normale des organes, en les modifiant dans le sens le plus

favorable. Son but est de conserver la santé et de plus de l'augmenter.

La prophylaxie est la partie de l'hygiène, qui nous enseigne les précautions à prendre contre le développement des maladies pouvant survenir, à nous soustraire à l'influence de leurs causes, à nous mettre à même de résister lorsque nous avons à les subir. Son but est de prévenir les maladies.

La prophylaxie peut être hygiénique (diététique, exercices physiques, aération, climat, isolement) où bien thérapeutique (antiseptiques, sérums préventifs).

Si nous jetons un regard en arrière, pour voir quelle fut l'évolution de l'hygiène en général et de la prophylaxie en particulier, nous verrons que toutes les fois que cette évolution était entravée, la recrudescence des maladies évitables, je veux dire contagieuses et épidémiques surtout, augmentait.

Dans l'antiquité les mesures prophylactiques furent bien observées. Elles prirent naissance avec l'instinct de conservation de l'individu. Au fur et à mesure, cet instinct fut incorporé d'abord à la religion, et nous voyons Moïse avec sa grande faculté d'intuition scientifique, dictant des mesures prophylactiques, contre la propagation de la lèpre, des mesures d'hygiène comme : la circoncision, l'opposition au mariage entre consanguins, l'hygiène sexuelle, etc., en même temps qu'il enseignait le culte de Dieu.

Plus tard, à l'époque gréco-romaine, nous voyons

que les soins de l'hygiène et de prophylaxie se confondent avec les soins de l'Etat. La sélection des nouveau-nés, les jeux olympiques, la gymnastique intellectuelle, la simplicité des mets, la modération dans les travaux d'esprit et des rapports sexuels, en un mot la sobriété en tout, voici autant de règles que la législation grecque énonçait pour conserver la santé, et pour prévenir les candidats aux infections, à la scrofule, au rachitisme et aux hérédités déplorables au point de vue physique, moral et intellectuel.

Hippocrate, le père de la médecine, fait faire un pas en avant à la prophylaxie, en réglant les exercices, en étudiant les régimes et le milieu, avec les influences que nous subissons.

Pendant que la Grèce achevait son évolution, Rome prend naissance, et devient l'héritière de la culture physique des Grecs.

Les Romains cultivent aussi les exercices, l'hygiène publique fait de grands progrès, la construction des maisons est faite d'après des plans bien plus pratiques que ceux de certaines de nos maisons modernes, la distribution des eaux potables, l'évacuation des vidanges, les égouts sur lesquels Rome d'aujourd'hui est bâtie, sont là pour nous témoigner de la solidité et de l'ingéniosité de ceux qui les ont construits.

Tous ces soins d'hygiène et de santé, n'ont-ils point permis au peuple romain d'acquérir, grâce à son développement physique, cette vaillance et cet esprit de suite qui ont fait de lui le vainqueur du

monde ? Alors qu'aujourd'hui encore, dans certains pays et campagnes, pour pouvoir se baigner il faut être malade et avoir une ordonnance du médecin, les Romains avec leurs innombrables thermes ne faisaient que célébrer les bains ; n'ayant pas la pudeur mal placée de quelques uns de nos contemporains, ils luttaient en plein cirque dans des costumes sommaires, sans aucun voile, et sans penser aux regards des foules ; la culture physique et esthétique primait tout, le reste venait ensuite : *mens sana in corpore sano*.

En avançant dans l'histoire, nous voyons que lorsque les Barbares deviennent les maîtres de l'Empire Romain, le bannissement de toutes les mesures prophylactiques individuelles ou publiques est proclamé, et avec lui les épidémies font leur apparition.

Cet état se continue à travers tout le moyen âge, où l'Eglise avec son abandon de l'être matériel, jetait l'anathème sur le misérable corps.

On cultive trop l'âme aux dépens du corps dédaigné, et comme suite la prophylaxie et l'hygiène sont presque anéanties. Saint Antoine résistait aux tentations dans l'ordure avec son cochon, et Siméon le Stylite prêchait et priait dans ses excréta ! Si nous ajoutons à cela l'état détestable des villes, étouffées dans leurs étroites murailles, sans air, sans eau, sans égouts — état nécessité en quelque sorte par les interminables guerres — nous comprendrons facilement l'éclosion de toutes les grandes maladies infectieuses : la lèpre, la peste, la variole, cette dernière

ayant décimé un quart d'Europe lors d'une grande épidémie.

Heureusement qu'avec la Renaissance, l'éveil des esprits dans le beau et dans les lettres, s'étend aussi à l'hygiène si cruellement délaissée !

Petit à petit, ces grandes épidémies disparaissent, et l'hygiène fait des progrès lents mais continus.

C'est avec le ^{xix}e siècle que nous voyons apparaître les grandes figures qui illustrèrent la médecine et qui ont mis leur science au profit de l'humanité. Le génie de ce siècle est sans doute concrétisé en Pasteur, l'homme qui symbolise une époque dans l'histoire. En mettant au point la cause des maladies, en énonçant des lois et des découvertes bactériologiques, la médecine sort du domaine de l'empirisme, et à la place de l'épidémiologie vague et des contagés aériens, nous voyons apparaître, après ces tâtonnements infinis, la notion des microbes et leur rôle dans la production et la propagation des maladies.

Pasteur arriva à déceler ces microscopiques êtres, à étudier leur embryologie, leur vie, leurs habitudes. En montrant la spécificité des virus, en les atténuant, il indiqua la méthode de vaccination, dont l'inoculation, comme le montra empiriquement Jenner pour la vaccine, devrait conférer une immunité durable, en produisant la maladie sous une forme bénigne.

« S'emparer du virus le plus énergique, le plus efficace aux doses les plus infinitésimales, les réduire à un degré déterminé d'action de façon qu'on devient

maître de vacciner contre une maladie mortelle, et de vacciner à des degrés divers suivant qu'on veut une immunité complète, ou ne la faire acquérir que graduellement ! Quel triomphe et quelles espérances autorisées, quelle perspective ouverte, s'écriait Bouley en 1882, vis-à-vis de la découverte pasteurienne. »

Aujourd'hui, la bactériologie constitue la base inébranlable de l'hygiène et de la prophylaxie — en précisant les modes de contagion des maladies, elle indique les moyens de les éviter, — elle reste avec la clinique l'élément essentiel de la pathologie moderne.

Les découvertes de Pasteur et de ses élèves nous ont montré que la médecine n'est plus enveloppée de mystère, que la contagion est produite par ces agents jusque-là invisibles, et enfin elles permirent de créer la méthode qui mène de découvertes en découvertes.

Les microbes existent donc partout, dans l'air par l'intermédiaire des poussières bactérifères, dans l'eau, dans le sol, à la surface du corps de l'homme et des animaux, et à la surface des muqueuses, qui sont en rapport avec l'extérieur. Transportés soit par l'expérimentation, soit par la nature, dans les organismes vivants, ils se développent particulièrement, s'ils trouvent la constitution plus fragile et plus déchéante. Ils agissent surtout par leurs sécrétions appelées *toxines*, et de plus, ils forcent l'organisme à agir contre eux par la phagocytose et par la fabrication des *antitoxines*.

Etant donné ces conditions comment lutter contre les microbes ?

Nous avons différents moyens, à savoir :

1° Les détruire par la chaleur et par les antiseptiques, tel est le but que se propose l'antisepsie ;

2° Chercher à en empêcher la contagion et le développement des microbes par une propreté minutieuse et par la stérilisation, tel est le but que se propose l'asepsie ;

3° En empêcher leur propagation, voici le but de l'isolement ;

4° En rendant le sujet réfractaire à leur développement ou à leur action par l'immunisation, tel est le but que poursuivent la vaccination et la sérothérapie.

Alors que la chirurgie et l'obstétrique, en créant des plaies aseptiques par une propreté minutieuse du champ opératoire, des chirurgiens, des aides, des instruments, des locaux, etc., mettent à profit l'asepsie et l'antisepsie quand la première n'est pas seule possible, la médecine, hélas, a à lutter et à surmonter perpétuellement les agents microbiens, les parasites animaux et végétaux qui nous entourent et qui nous suivent partout, qui sont quelquefois utiles, j'allais dire indispensables à la vie, elle-même étant à son tour une véritable fermentation. Grâce à eux en effet, la matière organique insoluble est décomposée en ses éléments primordiaux, solubles, afin qu'ensuite rendus à la nature pour la re-

constitution, nous puissions les remployer — le cycle de la vie.

Ces microbes, utiles et nuisibles à la fois, sont souvent mêlés ensemble, tantôt à l'état de saprophytes, tantôt à l'état virulent, et comme nous ne pouvons pas les combattre facilement dans la vie de tous les jours par les moyens d'asepsie et antisepsie chirurgicale, comme nous ne pouvons pas non plus vivre dans les milieux aseptiques, nous devons recourir au procédé pasteurien, à savoir de nous accoutumer avec les microbes, en les apprivoisant, en les domestiquant en un mot, pour les rendre inoffensifs ou presque. Telle est la tendance de la sérothérapie, méthode thérapeutique préventive ou curative, qui emploie le sérum des animaux immunisés contre cette maladie.

C'est par l'ensemble de la désinfection, de l'isolement et de la sérothérapie préventive, que nous arriverons à éviter les maladies microbiennes, contagieuses et infectieuses.

La sérothérapie surtout, ce traitement spécifique et idéal, vers lequel tendent aujourd'hui toutes nos recherches scientifiques et expérimentales, arrivera à enrayer les épidémies, à les éviter et à donner par la suite plus de résultats féconds contre la propagation et l'apparition des maladies contagieuses ; elle pourrait hâter la guérison si la maladie est déclarée, mieux que ne le faisaient l'isolement seul ou l'ensemble des drogues léguées par l'ancienne pharmacopée, et qui nous laissaient naguère livrés sans défense.

La prophylaxie, et la prophylaxie par la sérothé-

rapie, fondée sur la connaissance plus exacte de la cause des maladies, arrivera à épargner plutôt la vie humaine.

« La nature des choses », dont Lucrèce nous parlait il y a déjà bien longtemps, *Felix est qui potuit rerum cognoscere causas*, est devenue pour le monde moderne, et en particulier en médecine, d'une impérieuse nécessité.

Il semble, en effet, que connaissant mieux la valeur et la cause des maladies, l'esprit médical moderne s'efforce par tous les moyens, à nous garantir contre les maux, et à établir les conditions d'une prophylaxie rationnelle.

Le problème, que la médecine s'est posé dès son origine, étant en premier lieu de conserver la santé et d'éviter les maladies, appliquons donc l'hygiène et la prophylaxie, car prévenir vaut mieux que guérir.

Aujourd'hui, les individus ont commencé à adopter une hygiène individuelle, les collectivités une prophylaxie sociale et nationale, les états européens par un même instinct de solidarité se sont unis à faire, non seulement de l'hygiène sociale mais de la prophylaxie internationale.

Les conférences, que l'Europe sous l'initiative de la France a constituées, pour prendre les mesures de prophylaxie internationale contre les maladies contagieuses exotiques (peste, choléra, fièvre jaune) par des moyens prophylactiques, bien plus rationnels et préférables aux lazarets vexatoires et quaran-

taines souvent inefficaces, sont là, pour attester la tendance de l'esprit moderne, à prévenir les maladies.

Nous constatons donc avec plaisir la grande place que l'hygiène a prise aujourd'hui dans tous les domaines de l'activité humaine. Elle suit l'enfant à l'école dans toutes les manifestations de l'éducation physique, morale et intellectuelle, l'adulte à l'atelier, et à la caserne en lui enseignant une hygiène professionnelle, alimentaire et publique, rien en un mot ne lui est indifférent pour préserver et garantir contre les maladies.

L'accomplissement de cette tâche, de même que celle de la prophylaxie proprement dite, ayant toujours en vue la sauvegarde de la collectivité, ne peut en aucune façon froisser le principe de la liberté individuelle, comme certains esprits sont tentés de le croire. Bien plus, pour le prouver chaque individu social : psychologue, législateur, sociologue ou médecin, ce dernier surtout, sans craindre la violation du secret professionnel dans le but de la prophylaxie collective, devraient de plus en plus tendre à la propagation des idées concernant une préservation individuelle obligatoire. Les mères, ces observatrices admirables, comme premières gardes-malades auprès de leurs enfants, devraient réclamer la prophylaxie, toutes les fois qu'elle est nécessaire. Nous sommes convaincu que les maladies contagieuses qui sont évitables, le seront quand les règles

de l'hygiène et de la prophylaxie auront passé dans les mœurs.

Quant à ces moyens, afin d'éviter la dissémination des microbes, faisons de l'isolement, de la désinfection, mais comme leur réalisation absolue surtout dans les grands centres est matériellement impossible, ajoutons-y la domestication des microbes, par la vaccination et la sérothérapie préventive ; la médecine aura fait son véritable progrès, quand l'immunisation par cette dernière sera l'application thérapeutique de toutes les maladies transmissibles et infectieuses. La tuberculose par exemple, cette implacable et funeste maladie contagieuse, qui cause le fléau le plus redoutable de l'humanité, ne trouvera-t-elle son remède victorieux et spécifique, avec la découverte d'un sérum vaccinant efficace ? Pour elle, comme toutes les autres parmi lesquelles la syphilis, le cancer peut-être, n'obtiendrons-nous pas les mêmes résultats que ceux que nous avons vu pour la variole avec le vaccin préventif, pour la diphtérie avec le sérum antidiphtérique ? Nous le pensons.

*
* *

Il nous est particulièrement agréable de pouvoir démontrer ce principe prophylactique, dans ce travail inspiré par notre maître Lesage, à propos de l'une des maladies les plus contagieuses, et qui certainement symbolise le mieux ce que peuvent faire la virulence et l'activité microbiennes, la contagion

et la notion d'épidémie, je veux parler de la diphtérie.

La diphtérie « la tueuse d'enfants », a été la plus terrible des maladies de l'enfance ; c'est de toutes les maladies aiguës, celle qui a fait le plus de victimes pendant la durée de la première enfance chez les sujets âgés de trois à sept ans. Aujourd'hui, après l'application de la sérothérapie, elle perd son rang, mais en revanche elle n'acquiert cet avantage que si elle est appliquée de bonne heure et à temps. De plus, cette maladie présente une allure différente chez l'adulte et chez l'enfant, c'est dire que le sujet que nous allons traiter se rapportera principalement aux enfants, tels que nous les avons observés à l'hôpital Hérold.

La diphtérie vient souvent compliquer les fièvres éruptives infantiles, la coqueluche, les angines ordinaires, etc., qui constituent autant de causes prédisposantes. Elles sont plus fréquentes chez l'enfant, à cause de l'âge de réceptivité et en raison des conditions de propagation spéciale par les contacts qui sont immédiats et incessants.

Le microbe pénètre dans les premières voies, à la faveur d'une porte ouverte : érosion de muqueuse principalement, ou excoriation de la peau et une fois introduit, ou bien il produit des accidents immédiats, ou bien il peut sommeiller et retrouver à un moment donné son activité. Il est transmissible directement ou indirectement, et cette contagion se fait pendant toute la durée de la maladie, en s'affaiblissant

néanmoins à mesure que disparaissent les fausses membranes, mais en persistant pendant la convalescence surtout dans les diphtéries nasales.

Le micro-organisme diphtérique aime les muqueuses, et se trouve localisé dans les fausses membranes et mucosités de la gorge, de la bouche et du nez ; il conserve hors de l'organisme ses propriétés virulentes pendant un temps assez long, des mois et peut-être des années.

La diphtérie, maladie contagieuse, fait partie du groupe des maladies évitables, celles qui sont surtout du domaine de la prophylaxie. Celle-ci absente, la thérapeutique inefficace, nous comprendrons pourquoi, cette terrible maladie a connu pendant longtemps les déboires d'un traitement sans succès et pourquoi elle voua à la mort la plupart des sujets qui en étaient atteints.

Les mots de maladie pestilentielle et d'angine gangreneuse, le garotillo espagnol, le morbus suffocans et le croup écossais que le moyen âge nous a transmis, nous traduisent en eux le tableau des manifestations et des complications dramatiques de la diphtérie — forme infectieuse et forme suffocante — résultant de l'élaboration du poison sécrété par le microbe, et de sa propre nocivité.

Ces complications, que le moyen âge connaissait et que les temps ultérieurs ont connu, restaient hélas, sans recevoir le traitement spécifique, le seul efficace, qui était destiné à devenir une conquête de notre temps.

Lors de la grande épidémie de Naples en 1617, les écrivains du temps relèvent le chiffre de cinq cent mille décès.

Les malades mouraient dans des conditions lamentables, frappés par la suppuration, l'infection, le sphacèle de la gorge, ou bien par la strangulation et par la suffocation.

La maladie qui s'approcha par ces caractères de la diphtérie, et qui faisait en France au XVIII^e siècle trente mille victimes par an, fut la variole.

Il a fallu que Jenner fit sa découverte pour que la pratique de la vaccination devenue, il est vrai, difficilement obligatoire, vint mettre un terme à ce fléau ; cette maladie jadis si redoutable est devenue aujourd'hui *dans les pays civilisés, grâce à la vaccination, à peu près inconnue.*

Dans la diphtérie, il a fallu que Bretonneau et son élève Trousseau viennent inaugurer avec la doctrine de la spécificité et de la trachéotomie le premier traitement efficace, en posant des indications opératoires à cette terrible maladie.

Mais la véritable conquête thérapeutique et prophylactique de la diphtérie, est inaugurée avec l'avènement de la bactériologie, découverte par Pasteur, et de la sérothérapie par conséquent, qui en était un corollaire.

Grâce à l'atténuation des virus et à la vaccination appliquée aux hommes et aux animaux, nous voyons tour à tour Klebs et Loeffler découvrir le bacille en 1884, Roux et Yersin isoler la toxine en 1889 et mon-

trer sa spécificité en donnant la même maladie aux animaux par l'injection de la toxine, et enfin Behring, en appliquant à la diphtérie les idées de travaux de Richet, Héricourt et Bouchard, arriver par une inspiration géniale, à séparer l'antitoxine contenue dans le sérum des animaux immunisés, et créer ainsi la sérothérapie anti-diphtérique.

Mais peut-être la découverte de Behring serait-elle longtemps restée ignorée et non appliquée à la diphtérie, si Roux, après un grand nombre de traitements faits aux Enfants-Malades de Paris, et vis-à-vis du résultat obtenu avec le sérum préparé par lui d'une façon spéciale, n'était venu, par sa retentissante communication au congrès d'hygiène de Budapest en 1894, proclamer le résultat admirable du sérum anti-diphtérique. Behring, qui avait appliqué le sérum à l'homme en 1892 et n'ayant pas obtenu le même résultat, parce qu'il opérait sur de petits animaux et parce qu'il récoltait le sérum immédiatement après l'administration de la dernière dose de toxine, était prêt au congrès de Budapest à déclarer la faillite de son traitement, quand Roux, le précédant à la tribune, vint soutenir la supériorité de la sérothérapie sur toutes les méthodes existantes et en montrer les merveilleux résultats. Devant ces affirmations, Behring garda jalousement sa communication et en fit lettre morte ; un point d'histoire que nous avons tenu à rappeler : grâce à Roux la sérothérapie fut lancée et entra définitivement dans l'application thérapeutique.

Aujourd'hui, elle est adoptée partout dans la pratique, et elle a acquis sa juste renommée, après une expérience mondiale de quatorze années.

Le sérum antidiphtérique est curateur par excellence, constituant depuis 1894 une règle absolue de traitement dont nul ne peut se départir, il est aussi préventif, comme Behring et Kitasato le montrèrent en 1890 expérimentalement, et comme la clinique l'a vérifié depuis, principalement depuis la communication du professeur Strauss à l'Académie de Médecine (16 oct. 1894.)

Tout le monde se plaît donc à reconnaître ces deux grandes qualités au sérum antidiphtérique de Behring et Roux.

Bayeux, dans sa thèse inaugurale où il concentre une des plus grandes statistiques qu'on ait jamais faites sur la diphtérie, fait ressortir les admirables résultats de la sérothérapie, depuis 1894.

Malgré ces chiffres brillants, et malgré cette unanimité des voix en faveur de la sérothérapie, nous constatons encore à l'heure actuelle une certaine phobie pour le sérum, surtout s'il s'agit du sérum à titre préventif.

Les sérophobes se recrutent parmi le public et certains médecins, principalement en Allemagne et en Autriche, qui attribuent à ce moyen thérapeutique, des accidents ne lui appartenant pas.

Ayant étudié et observé le traitement, surtout préventif, que nous avons fait aux enfants de l'hôpital Hérold, tant dans le service qu'à la consultation,

nous avons pu nous rendre compte personnellement de l'efficacité de cet admirable traitement, nous n'avons pas constaté ces graves accidents dont on accuse le sérum mais bien au contraire, grâce à la méthode de Lesage nous avons observé leur bénignité, enfin nous n'avons pas observé la maladie du sérum (*Serumkrankheit*) dont on se plaint surtout en Allemagne ni l'Anaphylaxie, constatation de laboratoire n'existant que rarement chez l'adulte, jamais chez l'enfant.

Dans notre thèse nous développerons ces différents points, en montrant d'abord la grande efficacité de la prophylaxie sérothérapique chez les individus venus en contact avec un diphtérique — point admis par tout le monde — et que nous appellerons *prophylaxie éventuelle* ou « *d'urgence* » suivant Lesage.

Nous montrerons ensuite le grand avantage de la grande prophylaxie d'un hôpital et par conséquent, indirectement d'un quartier et d'une grande ville telle que Paris, avec les résultats qui en découlent et que nous désignerons sous le nom de *prophylaxie sérothérapique systématique*.

En dernière partie, nous discuterons *les accidents* que les sérophobes ont reprochés au sérum, en montrant successivement pourquoi les accidents véritablement sérieux sont observés avec une telle bénignité en France avec le sérum de Roux de l'Institut Pasteur, et pourquoi on les observe en Allemagne avec le sérum de Behring avec une telle intensité,

ce qui les a fait même décrire sous le nom de *Maladie du Sérum* (Serumkrankheit), et enfin pour finir nous étudierons l'*Anaphylaxie*.

Mais avant d'entrer dans l'étude de ces questions, nous voulons reproduire à l'appui de nos arguments une des cliniques de notre maître Lesage ; il nous y avait autorisé, et nous lui en témoignons publiquement nos remerciements.

« Vous savez, Messieurs, que lorsqu'un cas de diphtérie se produit dans une agglomération d'enfants, on a l'habitude de vacciner les enfants, qui ont été en contact avec le malade — c'est une vaccination que j'appellerai « d'urgence », et qui est fatalement limitée à un très petit nombre d'enfants. Cette vaccination se fait dans les écoles, familles, salles d'hôpitaux.

« Messieurs, ne peut-on pas aller plus loin ? Ne peut-on pas espérer vacciner un quartier d'une grande ville telle que Paris ? A mon avis on le peut, dans un hôpital tel que celui-ci (Herold) et voici pourquoi :

« Notre hôpital commande un quartier et tous les enfants y viennent se faire soigner, nous consulter, chercher des médicaments, en un mot nous avons une clientèle très peu flottante, et que nous connaissons. Cette clientèle hospitalière vient du quartier d'une part, et d'autre part comme c'est la clientèle pauvre qui alimente l'hôpital en diphtériques, nous avons un terrain d'action, et en agissant lentement et en accumulant les faits en plusieurs années, nous arrivons à la conviction qu'on peut réellement

vacciner tout un quartier. Comment s'y prendre ? Nous avons deux moyens :

1° Tout enfant qui entre à l'hôpital, quelle que soit sa maladie, reçoit une injection du sérum — je suis donc sûr d'avoir vacciné en tant d'années, tant d'enfants ;

2° Tout enfant qui vient à la consultation, dès qu'il présente la moindre gorge rouge, la moindre angine ou ganglion reçoit du sérum. Quel est le résultat de cet ébauche du sérum ? Ce n'est plus le vaccin d'urgence, ce n'est pas encore le vaccin obligatoire, nous y tendons. C'est le vaccin poussé à son maximum autant que nous pouvons le faire, sans blesser ni les sentiments du public, ni ceux du médecin. Les résultats de ce procédé sont : 1° le nombre de diphtériques à l'hôpital est devenu extrêmement rare ; 2° la disparition presque complète de la diphtérie à la consultation.

Devant ces différents faits je me demande si je ne suis pas autorisé à dire que je tends à parvenir à faire une vaccination d'un quartier de Paris contre la diphtérie.

Y a-t-il un inconvénient à faire tant de sérothérapie ? On a dit tant de choses contre le sérum, et les sérophobes ont fait une telle campagne de dépression contre ce médicament, que je crois être autorisé, après avoir acquis une certaine expérience, à dire qu'il n'en est rien, et que c'est faux. Je n'ai eu comme accident que l'urticaire 6 à 12 0/0 vers le sixième ou le douzième jour. Des autres accidents,

jamais, et cependant combien ne voyez vous pas dans les livres, dans les journaux principalement en Allemagne d'accidents et de maladies sériques comme la maladie du sérum (Serumkrankheit) et l'Anaphylaxie ? ».

Et maintenant, nous entrons dans le sujet de notre thèse pour développer les questions que nous traiterons dans l'ordre suivant :

I. — Séroprophylaxie antidiphtérique éventuelle « s. d'urgence ».

II. — Essais de séroprophylaxie antidiphtérique dans les grandes villes, « s. systématique ».

III. — Accidents du sérum, maladie du sérum et anaphylaxie.

Nous comprendrons les deux premières questions dans une partie de notre travail, et la troisième concernant les accidents du sérum dans une seconde partie.

Certes, une grande partie des idées concernant la première partie, a été déjà exposée et discutée. Notre unique but dans ce travail, est de faire mieux encore connaître, et davantage apprécier, la valeur de cette admirable arme thérapeutique qu'est le sérum, de montrer les avantages d'immunisations des grandes villes, contre la maladie appelée « tueuse d'enfants » qui y est endémique, et de réagir en dernier lieu contre la phobie mal fondée, en montrant que les accidents du sérum sont minimes et insignifiants, et qu'une grande partie de ceux qui existent peuvent être évités.

Si nous arrivions à pouvoir inspirer un peu plus de confiance aux sérophobes médecins et non médecins, à démontrer la parfaite innocuité du sérum bien préparé, et à contribuer de la sorte, à la diminution de la mortalité, de même qu'à l'immunisation des grandes villes contre la diphtérie, notre ambition d'avoir fait besogne utile, sera pleinement justifiée et récompensée.

PREMIÈRE PARTIE

I

Séroprophylaxie antidiphtérique éventuelle « s. d'urgence »

La contagion de la maladie étant extrêmement grande, les conditions hygiéniques concernant l'habitation n'ont pas une influence bien marquée sur l'extension de la diphtérie. L'isolement des malades, de même que la désinfection des appartements et des chambres des malades n'ont, dans la lutte contre l'épidémie de diphtérie, qu'une valeur très restreinte. En immunisant les personnes saines en imminence de contagion diphtérique, non seulement les dangers de la maladie n'existent plus, mais aussi ceux de l'épidémie disparaissent.

Ceci étant admis par tout le monde, nous ne ferons dans cette première partie, que rappeler une fois de plus les vœux se dégageant des différents congrès et sociétés savantes, à savoir l'application des injec-

tions préventives du sérum en temps d'épidémie aux enfants sains composant les collectivités contaminées.

Il suffit de jeter un regard sur la statistique suivante, pour que nous puissions comprendre la raison justifiée de ces vœux.

A Paris, voici pendant quelques années le nombre de décès dans les hôpitaux d'enfants sur le nombre des admissions en diphtériques :

Années	Admission dans les hôpitaux	Décès
1889	318	204
1867	324	194
1868	300	192
1869	271	190
1872	465	317
1873	463	330
1874	474	333
1875	565	415
1876	657	493
1877	934	696
1878	839	595
1879	752	659
1880	1.128	637
1881	1.192	711
1882	1.503	877
1883	1.494	858
1884	1.711	931
1885	1.581	904
1886	1.676	960
1887	1.790	1.039
1888	1.981	1.249
1889	2.136	1.149
1890	2.132	1.118

Nous pouvons constater d'une part l'augmentation du nombre des décès due à l'insuffisance du traitement parce que le sérum n'existait pas encore, et d'autre part, l'augmentation du nombre des diphtériques due très certainement à l'insuffisance des anciennes méthodes prophylactiques, et à la contamination des enfants sains par les enfants malades. Ne savons-nous pas aujourd'hui, que chaque malade atteint d'une maladie infectieuse est un laboratoire de poison pour son proche ?

Nous comprenons donc, pourquoi après la communication de Netter, qui a le plus défendu en France la sérothérapie préventive antidiphtérique et après un rapport de Sevestre, l'Académie de Médecine émit en 1902 l'avis suivant :

1° Les injections préventives du sérum (à la dose de 5-10 cmc.) ont une action manifeste ; elles produisent l'immunisation chez les enfants exposés à contracter la diphtérie.

Elles n'ont jamais donné lieu à des accidents sérieux, et produisent tout au plus dans un certain nombre de cas quelques éruptions passagères, plus rarement encore quelques douleurs articulaires ;

2° Les injections du sérum sont spécialement indiquées dans les familles où s'est *développé un cas de diphtérie*, pour préserver de la contagion les autres enfants ;

3° Les injections préventives sont également indiquées pour les enfants appartenant à une agglomé-

ration (école, crèche, salle d'hôpital) dans laquelle a été signalé un cas de diphtérie.

Et le vœu de l'Académie ajoute :

Même en l'absence d'un cas de diphtérie constatée, elles peuvent être indiquées dans certaines conditions spéciales (service de rougeole, scarlatine).

Avec l'Académie, le Comité consultatif d'hygiène publique en France, en émettant les mêmes vœux, n'a fait que sanctionner en quelque sorte ce que la clinique avait appris. Aujourd'hui tout le monde est donc d'accord, du moins en France, de faire des injections préventives toutes les fois qu'un cas de diphtérie est survenu dans une agglomération ou famille.

INDICATIONS

Les indications des injections préventives sont les suivantes :

a) *Ecoles*. — A l'apparition d'un cas de diphtérie dans une école, on fait une injection préventive du sérum à tous les enfants de la classe et de l'école. L'école est en effet une grande source de contamination, principalement de contamination diphtérique ; les statistiques que Grancher et Netter ont fait dans les différentes écoles de Paris, nous ont montré combien les épidémies augmentaient avant l'emploi du sérum antidiphtérique, et combien elles diminuaient et disparaissaient après cet usage.

Les résultats à l'heure actuelle sont donc bien ac-

quis. On arrive à arrêter une épidémie de diphtérie dans une école, en immunisant les enfants par des injections préventives, sans qu'on soit obligé de demander l'évacuation des salles, ou que le licenciement de l'école ait été nécessaire.

Le licenciement en effet, n'a pas beaucoup de partisans, sauf en cas d'épidémie confirmée et généralisée; les enfants livrés à eux-mêmes pendant le chômage, courent, par suite d'une surveillance incomplète, des nouveaux dangers de contagion et de propagation de la maladie.

b) *Asiles, crèches, orphelinats.* — Les indications et la conduite à tenir sont les mêmes que dans les écoles.

c) *Salle d'hôpital.* — Dès qu'un cas intérieur de diphtérie se produit dans une salle d'hôpital, on immunise tous les malades de la même salle.

Guinon et Mathé ont enrayé de la sorte, par des injections préventives, une épidémie commençante de diphtérie qui est apparue à la Salpêtrière.

L'inoculation prophylactique est faite à tous les malades. Si des cas de diphtérie se reproduisent et si les mesures hygiéniques générales n'ont pas éteint l'épidémie, on peut recommencer l'injection au bout de trois semaines (1).

1. Marfan cite dans ses *Leçons cliniques sur la diphtérie* l'observation d'un cas de diphtérie se produisant dans un service de chirurgie. Tous les enfants de service sont immunisés, sauf

d) *Familles*. — Sous l'influence d'Ausset et de Netter en France, on fait des injections préventives aussi dans les familles, surtout dans les classes pauvres.

Dans les familles aisées, si un cas de diphtérie survient, on se borne à isoler l'enfant malade, on examine souvent les autres enfants en exerçant sur eux une surveillance assidue, et on fait des injections préventives aussitôt que le moindre symptôme de contamination se présente.

Dans les familles pauvres, où la surveillance des enfants et les soins hygiéniques sont souvent si défectueux, l'injection préventive à tous ceux qui ont été en contact sérieux avec le diphtérique s'impose, mais malheureusement elle n'est pas toujours bien exécutée.

Nous sommes convaincus — c'est ce que nous démontrerons dans la partie suivante de notre travail — que le jour où la pratique des injections préventives se répandra de plus en plus, nous aurons contribué à diminuer la fréquence encore si grande de la diphtérie.

e) *Villes*. — En généralisant la pratique des immunisations prophylactiques, le professeur Chantemesse arriva à enrayer, avec M. Louis Martin, une épidémie commençante de diphtérie dans la ville de Privas.

un qui devait partir dans trois jours pour Beck-sur-Mer. Or deux jours après, cet enfant non inoculé avait une angine diphtérique.

Le Dr Maag arriva récemment à son tour d'enrayer une épidémie de diphtérie dans la ville de Næstved, au moyen des injections préventives.

Sur 423 immunisés, 3 seulement eurent la diphtérie du trente-cinq au trente-sixième jour à partir de la date d'injection.

A l'heure actuelle, nous constatons donc que tout le monde se plaît à reconnaître l'efficacité des injections préventives, en particulier chez les enfants, si un cas ou une épidémie de diphtérie survient dans une famille ou agglomération des sujets sains ou malades, parce que chez les tout jeunes, la diphtérie a souvent une marche très rapide et une allure grave.

La Société de Pédiatrie de Paris, comprenant ces raisons adopta en 1901 le vœu suivant :

« L'injection préventive du sérum antidiphtérique, ne présentant aucun danger sérieux et conférant l'immunité dans des proportions considérables pendant quelques semaines, recommande son emploi dans les agglomérations d'enfants et dans les familles, où une surveillance scientifiquement suffisante est impossible. »

Les résultats des injections préventives peuvent se résumer ainsi :

1° Bénignité extrême de la diphtérie chez les sujets inoculés à titre préventif, si elle survient chez eux ;

2° L'injection préventive en préservant la presque totalité des enfants, constitue un moyen prophylactique de premier ordre, et contribue au moins autant

que les injections curatives de sérum, à restreindre dans des proportions considérables la mortalité causée par la diphtérie.

II

Essais de séroprophylaxie antidiphtérique dans les grandes villes « s. systématique »

Si la sérothérapie éventuelle « d'urgence » est considérée presque universellement comme le seul moyen réellement efficace pour garantir les sujets sains en imminence de contagion diphtérique contre la diphtérie, a-t-on jamais essayé de vacciner tout un hôpital, constamment, quel que soit la maladie dont les enfants sont atteints ?

Le sujet présente un intérêt particulier, car si nous nous rapportons à la statistique que nous avons relevée sur le nombre des enfants diphtériques admis dans les hôpitaux parisiens, et si nous jetons un regard sur celle-ci, relevée d'après Jansen sur la situation des grandes villes concernant la diphtérie, nous jugerons d'après la mortalité, le nombre proportionnel et *l'existence permanente de diphtériques dans les grandes villes.*

En 1884, la mortalité en diphtérie pour 100.000 habitants :

Amsterdam.....	265
Berlin.....	245
Madrid.....	225
Dresde.....	184
Varsovie.....	167
Philadelphie.....	163
Chicago.....	140
Turin.....	140
Saint-Petersbourg.....	121
Bucarest.....	118
Berne.....	115
Munich.....	111
Stockholm.....	107
Lyon.....	104
Anvers.....	104
New-York.....	91
Paris.....	85
Hambourg.....	76
Naples.....	76
Lisbonne.....	74
Stuttgard.....	61
Rome.....	56
Lille.....	52
Edimbourg.....	50
Budapest.....	50
La Haye.....	50
Vienne.....	44
Londres.....	46
Christiania.....	43
Bruxelles.....	36

Rare, au début du xix^e siècle, la diphtérie à partir de 1850 fait de rapides progrès et dès 1875 elle se classe au premier rang des maladies épidémiques. Aujourd'hui, grâce au sérum de Behring-Roux, la grande mortalité, et la grande épidémicité disparaissent certainement de plus en plus, mais la diphtérie en revanche a plutôt tendance à diffuser. Elle existe en effet un peu partout, procédant par foyers extrêmement multiples et permanents, avec recrudescences fréquentes, le plus souvent saisonnières (automne et printemps).

En un mot, la diphtérie s'est généralisée, elle est endémique dans la plupart des grandes villes, et au contraire épidémique dans les petites localités et campagnes, où les saisons froides et les terrains humides sont autant de causes prédisposantes.

La question de la séroprophylaxie systématique dans les grandes villes mérite donc d'être envisagée de près, et ce que nous nous proposons de faire dans ce chapitre, en formulant ses indications.

INDICATIONS

Sachant que la diphtérie a la tendance de devenir endémique dans les grandes villes, et comme d'autre part le bacille de Loëffler peut persister chez les convalescents pendant assez longtemps, quelque chose de plus, il peut exister chez certains enfants en apparence sains notamment dans la sécrétion nasale (coryza banal de certains enfants), et ne pro-

duire la maladie que bien longtemps après la constatation du bacille, la diphtérie appelée sporadique n'existe pas. Elle provient toujours dans ces cas par la contamination d'une diphtérie latente méconnue.

Un enfant entrant à l'hôpital pour toute autre affection (rougeole, scarlatine, coqueluche), peut donc garder dans ses grosses amygdales ou dans les végétations adénoïdes existant souvent chez les enfants pauvres, des bacilles de Lœffler et par conséquent, être susceptible de produire un cas intérieur et une épidémie commençante de diphtérie.

Vis-à-vis de cette constatation, nous voyons l'Académie de médecine ajoutant dans son vœu :

Même en l'absence d'un cas de diphtérie constatée, les injections préventives de sérum peuvent être indiquées *dans certaines conditions spéciales (services de rougeole et de scarlatine)*.

En 1903, Netter dans une communication au congrès de Bruxelles, demande la généralisation de ce vœu et que par conséquent, les injections préventives soient faites systématiquement à tout enfant se trouvant non isolé, c'est-à-dire dans la salle commune des services généraux, et ceci dans le but de prévenir les cas intérieurs de la diphtérie.

Nous rappelons pour mémoire qu'à l'étranger, en Allemagne, Heubner, dès l'année 1895, supprima les cas intérieurs de diphtérie dans son service de la Charité à Berlin par l'emploi préservatif des injec-

tions à tous les enfants du service sans exception.

Aujourd'hui, Baginsky de Berlin emploie déjà la méthode d'immunisation constante dans son service.

En France, le professeur Chantemesse vante de son côté les injections préventives qu'il applique depuis dix-sept ans dans son service du Bastion 29.

Enfin, c'est notre maître Lesage qui s'est fait particulièrement, à l'heure actuelle, le champion de la sérothérapie systématique, telle qu'il la pratique dans son service à l'hôpital Hérold et que nous allons rapporter maintenant.

I. — *Injections préventives systématiques à tout entrant dans les pavillons d'isolement*

L'isolement en masse dans les pavillons spéciaux des sujets atteints de maladies contagieuses diminuent certainement les cas intérieurs de diphtérie dans une certaine proportion, mais comme d'une part l'isolement individuel — le seul efficace — n'existe pas encore dans la plupart des hôpitaux d'enfants, et comme d'autre part Lesage poursuit l'immunisation antidiphtérique d'un quartier avec ses conséquences, il a généralisé la méthode des injections préventives dans les pavillons d'isollements. Cette pratique est suivie par la plupart des hôpitaux d'enfants, mais dans d'autres services on attend par exemple dans le pavillon de scarlatineux

l'apparition d'une angine pour faire l'inoculation préventive.

A l'hôpital Hérold, Lesage emploie constamment comme règle commune l'injection préventive de tout enfant entrant au pavillon d'isolement.

a) *Scarlatine*. — D'après les registres de l'hôpital nous relevons les chiffres suivants :

En 1903 (oct.-déc.)	87 malades	87 injections	0 diphtérie
En 1904 (12 mois)	140 —	140 —	0 —
En 1905 (12 mois)	113 —	113 —	0 —
En 1906 (12 mois)	160 —	160 —	0 —
En 1907 (12 mois)	210 —	210 —	0 —

Il ne se produit aucun cas de diphtérie, donc pas de cas intérieur.

b) *Rougeole*. — Pour la rougeole nous trouvons beaucoup plus de partisans des injections préventives que pour la scarlatine, et ceci, aussi bien en France qu'à l'étranger. On recommande même d'augmenter la dose du sérum et de la répéter tous les quinze jours.

La statistique du pavillon de rougeole, service de notre maître Lesage, relève les chiffres suivants :

En 1903	349 malades	349 injections	0 diphtérie
En 1904	465 —	465 —	0 —
En 1905	516 —	516 —	0 —
En 1906	412 —	412 —	0 —
En 1907	396 —	396 —	0 —

Grâce à cette méthode, nous ne constatons aucun

cas de diphtérie secondaire, alors qu'autrefois il sévissait dans les pavillons de rougeole.

II. — *Injectons préventives systématiques à tout entrant de la salle commune dans les services généraux.*

A l'exemple de Heubner et Baginsky de Berlin, certains médecins allemands ont généralisé les injections systématiques dans la salle commune.

En France, Chantemesse et Lesage ont étendu les vaccinations systématiques à tous les entrants dans les services généraux. Que le malade ait ou non de la diphtérie, il reçoit du sérum antidiphtérique à titre préventif. Dans les angines douteuses, Lesage a supprimé complètement l'examen bactériologique pour la recherche du bacille de Loeffler.

Aujourd'hui l'examen bactériologique des membranes pharyngiennes et des sécrétions buco-nasales, ne fournit que rarement des résultats indiscutables au point de vue de la diphtérie ; il y a à côté des diphtéries pures à bacilles de Loeffler, des diphtéries associées, où l'on trouve diverses variétés de microbes ou diverses particularités morphologiques, qui déroutent parfois même le bactériologiste expérimenté.

Dans une réponse à un examen de fausses membranes, qu'un praticien fit faire au laboratoire spécial de la ville de Paris, nous trouvons l'indication

suivante relatée par le Dr Huguenin dans le « Concours médical » : streptocoques, espèces diverses et peut-être bacille de Lœffler. Nous comprenons de suite combien une telle perplexité eût pu être dangereuse pour le malade, si le praticien ne s'était pas hâté d'intervenir en faisant une injection de sérum.

A l'hôpital Hérold les chiffres des salles communes (Hardy et Mussy) relèvent :

Salle Hardy

En 1903	350 malades	350 injections	0 diphtéries
En 1904	400 —	400 —	0 —
En 1905	703 —	703 —	0 —
En 1906	681 —	681 —	0 —
En 1907	663 —	663 —	0 —

Salle Guéneau de Mussy

Nous avons relevé seulement les chiffres des deux dernières années :

En 1906	812 malades	812 injections	0 diphtérie
En 1907	787 —	787 —	0 —

Nous observons partout le même résultat, c'est-à-dire aucune diphtérie secondaire surajoutée à la maladie primitive.

III. — *Injectons préventives à la consultation de l'hôpital*

Notre maître Lesage a généralisé les injections à

l'hôpital Hérold, en les étendant à la consultation qu'il fait les mardi, jeudi et samedi.

Nous croyons savoir que Lesage est le seul qui à l'heure actuelle pousse le sérothérapie antidiphtérique à un tel degré.

Tout enfant venant à la consultation, dès qu'il présente la moindre angine douteuse ou non, le moindre ganglion, ou la moindre modification de la voix ou de la toux, reçoit à titre préventif du sérum antidiphtérique.

La conclusion immédiate c'est que la préservation contre la diphtérie augmente et que la diminution notable des angines est constatée dans le quartier de l'hôpital.

Dans les registres de la consultation de l'hôpital Hérold, nous relevons sur les nombres des consultants, le nombre des angines s'étant présenté à l'hôpital.

En 1905	8548 malades	595 angines
En 1906	8806 —	215 —
En 1907	8920 —	189 —

D'après cette statistique, sachant combien les angines rubéoliques, scarlatiniformes ou même simples en s'associant aux bacilles diphtériques, peuvent exalter leur virulence en donnant à la diphtérie son maximum de gravité, nous comprendrons l'intérêt de la diminution progressive des angines,

tel qu'on l'observe à la consultation de l'hôpital Hérold.

Résultats de la prophylaxie systématique par le sérum antidiphtérique dans les hôpitaux des grandes villes.

Ces résultats sont dictés par les observations qui se dégagent des statistiques de l'hôpital Hérold (service de Lesage.)

1° Disparition complète des cas intérieurs de diphtérie ;

2° Diminution très marquée du nombre des angines ; les enfants hospitalisés étant toujours du même quartier, acquièrent par plusieurs immunisations une vaccination plus active et plus prolongée ;

3° Disparition des angines de salles décrites par Barthélémy sous l'inspiration d'Hutinel.

On a reproché à cette méthode, outre les accidents sériques que nous discuterons plus loin en montrant leur inanité, différentes objections que nous abordons immédiatement.

a) Dans un hôpital, on peut très bien ne pas faire des injections préventives systématiques, sans observer des cas intérieurs de diphtérie.

Certes, ceci peut se voir dans un hôpital spécial, où tous les enfants entrant à l'hôpital sont isolés dans un lazaret pendant quelques jours avant d'être mis en salle commune ; il n'y a pas nécessité de faire du sérum antidiphtérique à titre préventif dans

ce cas, parce que la diphtérie est arrêtée à l'entrée par l'isolement de tous les entrants. Mais dans les hôpitaux ouverts à tout le monde, tels les hôpitaux parisiens, ceci n'est guère possible, et ce n'est que l'immunisation qui peut prévenir la diphtérie ; on est donc obligé de faire de la sérothérapie systématique.

b) Avec le système des boxes, où tous les enfants sont isolés en salle commune, le desiderata de l'isolement individuel étant réalisé, on pourrait se dispenser du sérum préventif.

A cette objection, Lesage répond qu'en adoptant la vaccination systématique, il ne cherche pas seulement à prévenir les cas intérieurs et la contagion réciproque entre voisins, ce qui est naturellement bien suffisant avec les boxes, mais il poursuit un autre but, qui est la vaccination urbaine.

c) Pourquoi faire des injections systématiques, et ne pas se borner seulement aux injections éventuelles, puisque la durée de l'immunisation n'est que de vingt jours ?

Notre maître soutient, et à juste titre, que la durée de l'immunisation conférée par le sérum anti-diphtérique n'a pas *encore été* résolue définitivement. Pour Lesage, la durée de vingt jours est la durée minima, car il se rappelle avoir vu depuis quelques années des enfants immunisés qui, pendant trois, quatre, même huit mois n'avaient pas la diphtérie, et qui un an après, revenaient à l'hôpital pour cette maladie.

La durée de vaccination peut donc durer plus longtemps qu'on ne le pense habituellement.

Aux avantages directs et immédiats résultant des injections préventives, nous en ajouterons d'autres indirects et médiats. En combinant en effet, l'ensemble des injections préventives tant dans le service qu'à la consultation, nous voyons apparaître un autre grand avantage : *la disparition et la diminution progressive de la diphtérie dans le quartier*, celui-ci ayant toujours la même population qui dépend de l'hôpital, et qui y revient se faire soigner.

L'expérience par ces essais de sérothérapie vaccinant d'un quartier, est de plus en plus nette. Après cinq années de sérummisation constante, Lesage arrive certainement à vacciner le quartier de l'hôpital contre la diphtérie.

Tandis qu'autrefois à l'hôpital Hérold, et aujourd'hui encore dans certains services parisiens, il se produisait des épidémies et des cas intérieurs de diphtérie, actuellement, grâce à la méthode indiquée et appliquée par Lesage, nous constatons l'immunisation du quartier et par conséquent l'absence presque absolue de diphtériques.

Depuis cinq ans, les angines qui sévissaient notre clientèle hospitalière ont diminué d'une façon éclatante ; les boxes à la consultation qui ne suffisaient plus autrefois pour isoler les enfants, sont devenus aujourd'hui inutiles.

La statistique municipale relève, qu'alors qu'à l'hôpital Trousseau pendant le même temps, il y a

26 diphtéries, à l'hôpital Bretonneau, 21 diphtéries, à l'hôpital Hérold, elle ne relève que 8 cas, c'est-à-dire une diminution de 30 o/o.

Les résultats, nous le pensons, sont considérables, car d'après les statistiques de l'hôpital Hérold, chiffres en mains, Lesage fait en moyenne 2.500 immunisations par an. Depuis cinq ans que cette méthode immunisante existe, le quartier de l'hôpital Hérold a eu en moyenne 12.500 immunisations infantiles contre la diphtérie, et par conséquent la diphtérie devient de plus en plus rare et disparaît petit à petit du quartier, comme nous venons de le constater.

Sans doute, si cette conviction se généralisait dans les autres hôpitaux d'enfants appartenant aux grandes villes, nous sommes persuadé qu'on arriverait à les faire vacciner contre la diphtérie.

A côté de cet avantage, nous devons en signaler un autre mis en lumière par Lesage, et que voici : le rapport existant entre la sérummisation constante et la tuberculose infantile.

Nous savons en effet, qu'une des grandes portes d'entrée pour le bacille de Koch chez l'enfant est la gorge avec ses grosses amygdales, où le rynopharynx avec ses végétations adénoïdes, apanage fréquent des enfants pauvres à hérédité chargée.

Or, un tiers de ces enfants deviennent tuberculeux par la gorge. A la suite d'une angine mal soignée, le ganglion tributaire qui s'était engorgé restera gros, particulièrement chez ces diathésiques prédisposés.

Si on ne fait pas résoudre immédiatement ce gros ganglion, il persistera et constituera un *locus minoris resistentiæ* pour une localisation bacillaire, le ganglion deviendra tuberculeux.

En 1903, parmi 350 enfants du quartier entrant à l'hôpital pour des ganglions tuberculeux, nous relevons le chiffre de 93 cas, en 1906 après trois ans de sérummisation pour 312 enfants nous relevons seulement le chiffre de 37 ganglions tuberculeux.

Mongour dans une communication faite le 27 mai 1907 à la Société de Médecine et Chirurgie de Bordeaux rapporte avoir employé le sérum anti-diphtérique dans un grand nombre d'angines à microbes variés, et qui offraient cliniquement l'aspect d'angine diphtérique.

Presque toutes ces angines, dit-il, semblent avoir grandement bénéficié de l'injection de sérum de Roux, donc nous pouvons ajouter la confirmation de Mongour à celle des essais de Lesage par rapport à la diminution des angines même non diphtériques, et par leur rapport indirect avec la tuberculose.

Mongour partant de là, a appliqué la sérothérapie antidiphtérique dans les diverses affections : fièvre typhoïde, septicémie, abcès du poumon post-grippal, scarlatine grave. Les modifications dans la marche de ces différentes affections ont été telles, qu'on peut admettre une influence heureuse du sérum de Roux dans les infections ne relevant pas du bacille de Loeffler.

Cette non-spécificité nous est encore relatée par

une communication récente de Darier, faite à l'Académie de Médecine : un sérum obtenu par une toxine très virulente, celle de la diphtérie par exemple, exerce une action énergique, quoique non spécifique sur les infections de virulence moindre dus à des staphylocoques, pneumocoques ou certains streptocoques.

Enfin Renon et Tixier rapportent le fait d'avoir pu arriver guérir une malade atteinte d'anémie pernicieuse par les injections de sérum antitoxique (antidiphtérique), le sérum ayant déterminé une réaction des organes hématopoïétiques.

Si nous avons relevé ces dernières constatations, à côté de celles de notre maître, c'est afin de pouvoir conclure que le sérum antidiphtérique tout en faisant merveille comme curateur et préventif, présente encore des avantages indirects dans les affections non diphtériques (angines par exemple à microbes divers) et permet en agissant de la sorte d'immuniser davantage les grandes villes contre la diphtérie.

DEUXIÈME PARTIE

Y A-T-IL DES INCONVÉNIENTS A FAIRE TANT DE SÉRUM ?

Pour répondre à cette question, nous devons aborder l'étude des accidents imputés au sérum, et que nous scinderons immédiatement en plusieurs groupes, attribuant à chaque groupe sa véritable étiologie et pathogénie.

Nous les étudierons dans l'ordre suivant :

I. — Accidents légers véritablements sériques.

II. — Accidents qui ne dépendent pas du sérum, mais qui sont de véritables maladies surajoutées à la diphtérie.

III. — Accidents dus au sérum, dont la préparation est défectueuse et qui prennent parfois une telle intensité qu'ils constituent une véritable maladie désignée en Allemagne sous le nom de Serumkrankheit (maladie du sérum), accidents observés surtout avec le sérum allemand de Behring.

IV. — Accidents, lors des réinjections de sérum, ou l'anaphylaxie.

Mais avant d'étudier ces questions, il nous paraît utile de rappeler en quelques mots le principe de la sérothérapie antitoxique, pour que nous puissions aborder avantageusement la prophylaxie des accidents et de la Serumkrankheit allemande.

Principes de la sérothérapie antitoxique

Les observations empiriques ayant montré que certains animaux sont réfractaires à certaines maladies (le chien par exemple à la syphilis), et la clinique ayant déjà constaté qu'un sujet qui vient d'être atteint d'une maladie virulente (fièvre typhoïde, variole, syphilis) est préservé d'une nouvelle atteinte pendant un temps plus ou moins prolongé, on s'est demandé si cette préservation ne tenait pas à des conditions de la vie des microbes produisant ces maladies. Les conditions qui diminuent en effet le plus efficacement la réceptivité pour beaucoup des maladies infectieuses, sont produites par une première atteinte de ces maladies mêmes, ou d'une maladie qui s'en rapproche assez par ses caractères, pour qu'on puisse la considérer comme étant la même maladie.

Les Chinois, qui connaissaient déjà ces faits, se variolisaient pour s'immuniser contre la variole, mais c'est à Jenner que revient l'honneur d'avoir montré que l'inoculation d'une maladie vraisemblablement

proche de la variole (cow-pox) ou vaccine des vaches qui serait aussi la variole bénigne des animaux, préservait contre la variole.

Les questions se rapportant à l'immunisation ne purent trouver leur véritable solution qu'une fois que les recherches expérimentales se substituèrent à l'empirisme j Jennerien.

Pasteur par l'atténuation des virus, et leur transformation expérimentale en une sorte de vaccin pour les animaux et pour l'homme, créa l'immunisation acquise ou artificielle.

L'inoculation de ces virus domestiqués confère une immunité durable, en produisant la maladie sous une forme bénigne et en permettant aussi à l'organisme, de développer des moyens de défense capables de lutter contre les virus les plus exaltés. L'immunisation au moyen du virus ou de la toxine, existe aujourd'hui pour la rage, pour le charbon et constitue ce qu'on appelle l'immunisation active, toxique ou vaccination proprement dite.

Mais pour la plupart des maladies virulentes, cette bactério ou toxinothérapie directe sur l'homme, a complètement échoué. Malgré les recherches de Maragliano pour faire de la sérothérapie toxique dans la tuberculose humaine, malgré les belles et courageuses expériences de Dzierzgowsky et Boldirew faites sur eux-mêmes pour tenter l'immunisation active contre la diphtérie à l'aide de la toxine diphtérique, on a recours généralement aujourd'hui à une immunité passive au moyen des substances immunisantes

contenues dans le sérum de l'animal préservé contre la maladie. En injectant directement la toxine, comme par exemple la tuberculine de Koch, on risquerait de tuer l'homme par le poison virulent, on le préserverait au contraire, si on pouvait lui injecter le principe immunisant seul. L'animal reste donc pour la plupart des maladies virulentes dont la diphtérie fait partie, l'immunisateur actif et intermédiaire entre lui et le microbe.

Le principe immunisant est une substance nouvelle bactéricide, se formant parfois indéfiniment dans une culture ou dans le sérum des animaux vaccinés et qui empêche la prolifération des microbes, *il constitue l'antitoxine*, qui forme pour ainsi dire le contrepoison du poison microbien.

En injectant donc graduellement à un animal de la toxine, cet animal fabriquera le principe qui arrêtera le développement des microbes, c'est-à-dire l'antitoxine. Si on injecte à un individu sain le sérum de l'animal contenant l'antitoxine on le préservera contre cette maladie, en lui donnant le contrepoison du poison, on aura fait de la *sérothérapie préventive antitoxique*.

Le sérum antitoxique ne produit pas, à proprement parler, une véritable neutralisation des toxines comme le veut la théorie humorale, mais une stimulation phagocytaire, une modification de la nutrition cellulaire permettant à l'organisme de se défendre comme le soutient aujourd'hui la théorie cellulaire de Mentchnikoff et Roux. La découverte de la sérothéra-

pie antitoxique fut créée par Behring à propos de la diphtérie, en utilisant la toxine de Roux atténuée qu'il employa sur les petits animaux qu'il arriva à vacciner, en produisant ainsi le sérum antidiphtérique qui devait tant révolutionner le traitement curatif et préventif de la diphtérie.

La toxine diphtérique

La toxine diphtérique est le poison complexe et soluble produit par le fonctionnement des microbes, soit dans l'organisme vivant, soit dans un milieu artificiel de culture.

Elle constitue avec la toxine tétanique un des poisons les plus violents. Les microbes restent localisés à la lésion initiale où ils pullulent, et d'où comme d'un véritable laboratoire ils diffusent continuellement des poisons dans le sang. C'est l'intoxication qui doit primer tout et contre laquelle doit être dirigé l'esprit clinique du médecin.

L'existence de la toxine diphtérique a été démontrée par Roux et Yersin en 1889. Pour l'obtenir on filtre sur une bougie Chamberland une culture en milieu liquide ; cette culture demande le renouvellement fréquent de l'air.

La toxine diphtérique adhère aux précipités, ainsi qu'on le voit en ajoutant une solution de chlorure de calcium à la culture filtrée : grâce aux phosphates contenus dans le liquide, il se forme un précipité de phosphate de calcium très toxique, tandis que la

toxicité du liquide diminue sans toutefois disparaître complètement. La toxine est détruite par le chauffage à 100 degrés. Elle est mal connue dans sa nature et possède la plupart des propriétés des diastases (Roux et Yersin). Elle fait partie, d'après Fraenkel, du groupe de toxalbumines et contiendrait deux groupes moléculaires auxquels est dû le pouvoir toxique.

Ehrlich estime que la toxine d'un bouillon filtré se compose de deux substances différentes au point de vue de leurs effets physiologiques : 1° la *toxine* proprement dite très active et déterminant la plupart des accidents ; 2° la toxine peu active produisant des accidents moins graves et plus tardifs ; dans les bouillons vieillis on trouve encore la toxoïde qui provient de la transformation de la toxine et qui est inoffensive.

Ces faits ont une grande importance au point de vue du dosage du sérum et de la détermination de son pouvoir antitoxique.

On mesure la toxine avec *l'unité toxique* qui est la quantité minima de toxine : 1/100 de centimètre cube tuant un cobaye de 300 grammes environ en quatre jours.

L'antitoxine diphtérique

L'antitoxine diphtérique est le contrepoison de la toxine diphtérique contenu dans le sérum sanguin des animaux immunisés contre la diphtérie. Elle fut obtenue par Behring en expérimentant sur les petits

animaux (moutons) et par Roux sur les grands animaux (chevaux).

Mélangée à la toxine, l'antitoxine rend celle-ci inoffensive. *In vivo* nous trouvons les mêmes résultats : injectée à des animaux sains le sérum antidiphthérique rend inoffensive l'inoculation de la toxine, ceci étant dû à son *pouvoir préventif* (vaccinant); injecté aux animaux qui sont déjà inoculés avec la toxine, il empêche le développement des accidents toxiques et amène la guérison, ceci étant dû à son *pouvoir antitoxique* (curateur).

L'antitoxine résiste à la température de 60 degrés, de même qu'à la dessiccation.

La dessiccation dans le vide constitue un bon moyen de conserver le sérum, 1 gramme de poudre équivaut à 100 grammes de liquide.

La nature même de l'antitoxine est mal connue, car on ne peut pas l'isoler des matières albuminoïdes auxquelles elle est fixée.

On a deux moyens pour doser le sérum :

a) On mesure l'antitoxine par *l'unité antitoxique*, méthode employée surtout en Allemagne ; l'unité antitoxique est la quantité minima d'antitoxine (sérum) qui ajoutée à 100 doses mortelles donne un mélange neutre pour le cobaye.

Pour doser un sérum en unités antitoxiques :

On détermine la quantité de toxine nécessaire à ajouter à l'unité antitoxique I pour obtenir la dose mortelle L +.

On détermine la quantité de toxine nécessaire à ajouter au sérum à essayer pour obtenir la dose mortelle L +.

Si L + ajoutée à 100 doses mortelles (1 cmc.) tue un cobaye en quatre jours, le sérum a 1 par centimètre cube.

Si L + ajoutée à 100 doses mortelles (1 cmc.) d'une solution à 1/10 tue un cobaye en quatre jours, le sérum a 10 I par centimètre cube.

Si L + ajoutée à 100 doses mortelles (1 cmc.) d'une solution à 1/100 tue un cobaye en quatre jours, le sérum a 100 I par centimètre cube.

Plus le sérum sera riche en antitoxine, moins il faudra en ajouter à L + pour déterminer la mort du cobaye.

b) On mesure aussi le pouvoir préventif du sérum, en déterminant la quantité qu'il faut inoculer à un animal pour le préserver contre une quantité donnée de toxine.

On inocule en effet à un cobaye d'un poids X le 100.000^e de son poids de sérum, on le laisse reposer vingt-quatre heures et après cet intervalle on lui injecte une quantité donnée de toxine.

On prend un cobaye du même poids et on lui injecte le 50.000^e de son poids de sérum ; après vingt-quatre heures on lui injecte une quantité donnée de toxine.

Supposons que le premier cobaye succombe, et que le deuxième résiste, on dit que le sérum est actif au 50.000^e, mais il n'est pas actif au 100.000^e.

Tout sérum, avant d'être livré à l'usage thérapeutique doit être dosé par ces deux méthodes qui lui

font connaître son pouvoir préventif et son pouvoir antitoxique.

En France, Roux, estimant que la valeur antitoxique du sérum n'étant pas proportionnelle à son pouvoir préventif et n'étant pas due au même principe, dose séparément les propriétés du sérum. Le sérum français est fortement préventif avec le minimum d'unités antitoxiques ; il contient 200 unités antitoxiques avec un pouvoir préventif toujours supérieur à 100.000.

En Allemagne, au contraire, Behring et Ehrlich admettant que le même principe donne au sérum sa faculté préventive et antitoxique, dose seulement ce dernier. Le sérum allemand est fortement chargé en unités antitoxiques allant de 300-1.000 unités antitoxiques et quelquefois n'est pas assez préventif.

Et maintenant, après avoir exposé le principe de sérothérapie antitoxique avec la notion de la toxine et antitoxine diphtérique, nous commençons l'étude proprement dite des accidents du sérum.

Accidents légers véritablement sériques

Il y a des accidents qui sont propres au sérum. Roux en a fait déjà mention au congrès de Budapest et Dubreuilh en 1895 au congrès de Bordeaux a rapporté que sur 1946 observations d'injections de sérum, il a relevé 288 cas d'éruptions, soit la proportion de 14 0/0 de cas.

Parmi ces éruptions, il donne les proportions suivantes pour les différents exanthèmes.

Urticaire 156 cas, exanthème scarlatiniforme 46 cas, exanthèmes polymorphes 31 cas et exanthèmes rubéoliformes 11 cas :

Nous verrons ultérieurement que les trois derniers groupes ne doivent pas être envisagés comme accidents sériques.

D'autres statistiques ne relèvent que la proportion de 3 0/0 comme celle de Berger, ou de 4 0/0 comme celle de Ranche.

Quoi qu'il en soit, si on examine les effets du sérum antidiphthérique chez un sujet injecté en puissance d'accidents sériques, on observe en dehors de l'énorme amélioration dans toutes les manifestations diphthériques sur lesquelles nous n'avons pas à insis-

ter ici (modifications des fausses membranes, diminution des ganglions, relèvement de l'état général, abaissement de la température et augmentation de la tension artérielle) certains accidents dont le plus important est l'urticaire.

Autour de l'injection vers le cinquième ou sixième jour, ou du douzième au treizième jour apparaît une rougeur du tégument ; la peau devient d'abord rouge et sensible, puis on voit apparaître les éléments d'urticaire, quelquefois sans caractère bien défini et d'autrefois avec tous les caractères de l'exanthème urticarien ; ce sont des papules formant des reliefs rouges ou roses, rarement blancs.

Elle est souvent accompagnée de démangeaisons plus ou moins intenses. Ces éléments s'étendent vite sur le reste du corps et se maintiennent depuis quelques heures jusqu'au maximum de trois jours, et finissent ensuite par disparaître.

Quelquefois il s'ajoute à cet exanthème urticarien une légère tuméfaction ganglionnaire, un peu d'élévation de température de 1° ou 2°, et le pouls tout en étant bon et bien frappé augmente de fréquence. Et enfin rarement, on remarque un œdème fugace à peine perceptible siégeant tantôt au niveau de la piqure, tantôt à la face ou aux membres inférieurs.

La proportion dans laquelle on observe ces accidents en France est généralement de 10 à 15 0/0. A l'hôpital Hérold, cette proportion n'est que de 5 0/0 et l'éruption ortiée n'est accompagnée d'aucun autre phénomène. L'éruption apparaît presque en règle

générale d'une façon précoce vers le cinq ou sixième jour ou d'une façon tardive vers le douzième ou treizième jour.

D'après Marfan on observe encore comme accident véritablement attribué au sérum les *exanthèmes partiels et localisés*, apparaissant au niveau de la piqûre sérique, et s'étendant quelquefois aux membres supérieurs ou inférieurs.

Ces érythèmes localisés sont caractérisés tantôt par des éléments maculeux, tantôt par des éléments papuleux et ne sont pas accompagnés de phénomènes généraux graves.

Comme l'urticaire ces exanthèmes présentent les caractères des exanthèmes sériques en général, c'est-à-dire d'être mobiles, fugaces et éphémères comme durée, enfin de disparaître vite sans laisser des traces, leur terminaison étant toujours favorable.

On observe encore, bien rarement et d'une façon tout à fait bénigne, l'apparition rare de quelques phénomènes douloureux et congestifs autour du point d'inoculation ; nous ne parlons pas de lymphangites et d'abcès dus à des fautes d'asepsie dans l'injection de sérum.

Les phénomènes douloureux peuvent s'étendre, bien rarement aussi à quelques articulations ou muscles, et présentent les mêmes caractères de phénomènes exanthématiques : mobilité, courte durée et terminaison favorable sans laisser de traces.

Dans le service de Lesage, depuis cinq ans de sérothérapie aussi généralisée que possible, on n'ob-

serve, comme accident sérique, que l'urticaire et dans la proportion de 6 o/o seulement, grâce au système que nous rapporterons plus loin, à savoir : de la sérothérapie à haute dose et de l'isolement en boxe.

Voici les seuls et véritables accidents sériques observés en France avec le sérum de Roux préparé à l'Institut Pasteur.

Faisons toutefois remarquer que ces notions s'appliquent principalement aux enfants, car une des causes et non la moins importante qui a produit quelques mécomptes au sérum antidiphtérique, c'est qu'on n'a pas fait assez de démarcation nette, entre la sérothérapie des adultes et celle des enfants.

En effet, tandis que d'une part, nous agissons sur des enfants sains non affectés par les intoxications et les infections antérieures, avec des émonctoirs parfaits et non lésés, nous avons d'autre part les adultes et vieillards avec leurs diathèses et tares accentuées, avec leurs antécédents personnels pathologiques, avec leurs émonctoirs insuffisants et par conséquent avec une élimination moins parfaite et moins complète du sérum et de ses principes.

D'après les recherches de Besredka et Lesage, il résulte que plus l'enfant est jeune, mieux il supporte le sérum, et que les enfants en général supportent mieux les fortes doses que les petites doses, car avec les premières on sensibilise les malades, comme nous allons le voir à propos de l'anaphylaxie et la maladie sérique, et non avec des doses fortes.

Nous constatons donc à ce propos un fait déjà

connu en posologie médicamenteuse, où nous voyons les enfants supportant beaucoup mieux que les adultes l'administration de certains médicaments tels l'antipyrine, les antithermiques en général ou la belladone pour ne pas parler que de quelques-uns. Après avoir rappelé cette distinction entre les enfants et les adultes, dont on n'a pas tenu assez compte surtout dans l'administration du sérum antidiphthérique, passons à l'étude de la pathogénie des accidents sériques.

Pathogénie des accidents sériques

Il est établi aujourd'hui d'après la plupart des expérimentateurs et cliniciens dont Johannessen fit la première mention, que la véritable cause des accidents sériques est due au sérum étranger — vecteur des principes immunisants — en tant que sérum hétérogène.

Le sérum sanguin est la partie liquide, qui se sépare du sang sorti du vaisseau, c'est-à-dire après sa coagulation. Il renferme toutes les matières alimentaires solubilisées et élaborées qui doivent être utilisées par les tissus, notamment une albumine (sérine), deux globulines (séroglobuline et globuline coagulant à 64 degrés) et de plus, on en trouve les substances extractives résultant du fonctionnement des tissus, et qui doivent être éliminées.

Le sérum est normalement clair et limpide, mais

chauffé vers 65 degrés il devient louche par la précipitation des albumines.

Sa composition est différente suivant l'espèce animale, de sorte que le sérum d'une espèce est toxique pour un animal d'un autre espèce.

Le professeur Roger a dressé un tableau comparatif de la toxicité des sérums de différents animaux se comportant à l'égard du lapin :

Animal fournissant le sérum Dose mortelle pour 1 kgr. de lapin

Bœuf.....	8 cmc.
Brebis	12 »
Veau.....	13 »
Homme	15 »
Poulet.....	20 »
Cheval	80 »

Le cheval est par conséquent l'animal dont le sérum est le moins toxique pour le lapin et vraisemblablement aussi pour l'homme ; nous comprenons pourquoi c'est le cheval qui, suivant les indications de Roux, est employé pour la préparation du sérum antidiphthérique.

A la suite de ces recherches, il résulte que ce qui est toxique dans le sérum antidiphthérique ne doit pas être attribué à la toxine diphthérique qui n'existe plus, ni à l'antitoxine dont les unités antitoxiques ne sont pas nombreuses (sérum français), mais au sérum lui-même en tant que sérum d'un animal appartenant à une espèce différente.

La preuve évidente c'est que le sérum injecté seul sans les principes antitoxiques immunisants (sérum de cheval neuf), produit les mêmes accidents urticariens ; un autre argument vient encore à l'appui de cette constatation, c'est que la transfusion du sang produit les mêmes éruptions.

Le Dr Bertin, en soignant des diphtériques avec des injections de sérum équin non immunisé, observa les mêmes accidents.

Si on n'observe pas l'apparition de ces accidents chez tous les injectés, il faut attribuer cette circonstance soit aux dispositions particulières et idiosyncrasiques de certains sujets, soit aux conditions particulières de certains chevaux (Marfan).

S'il est établi que la cause des accidents est due au sérum d'une espèce étrangère, le mécanisme intime apparaît seulement pour la première fois avec la notion *des anticorps précipitants* se formant dans le sang du sujet injecté, — notion émise pour la première fois par Tschistowitsch et Robert Krauss, et qui trouva son application pour les sérums antimicrobiens avec Hamburger et Morro à la clinique du professeur Escherisch à Vienne.

Le principe énoncé par Tschistowitsch et R. Krauss est celui-ci : En injectant à un animal le sérum sanguin d'un animal appartenant à une espèce différente, il se forme dans son sang des anticorps spécifiques pour chaque espèce et appelés : *précipitines*, parce qu'ils précipitent le sérum injecté.

Hamburger et Morro expérimentant *in vitro* avec

le sérum anti-streptococcique de Moser, qui est aussi d'origine chevaline, observèrent que les précipitines ne se forment qu'en cas d'accidents sériques.

Francioni, dans le service du professeur Mya de Florence, vérifiant les expériences de Hamburger et Morro, arriva au même résultat, et fit la même constatation, mais en même temps il émit l'opinion que : si la majorité des sujets injectés ne forment pas des précipitines et par conséquent n'ont pas d'accidents, c'est parce que leurs tissus comme leurs humeurs — tout comme la cellule intestinale — possèdent la faculté de transformer l'albumine hétérogène non assimilable — cause des accidents — en une albumine homogène directement assimilable. D'après l'auteur italien, la formation des précipitines serait en quelque sorte un processus de défense de l'organisme injecté, tendant de la sorte à isoler l'albumine hétérogène par la précipitation, ou peut-être pour la digérer par un processus plus compliqué.

Marfan reproduisant à son tour aux Enfants Malades, les constatations d'Hamburger et Morro, mais d'après son procédé personnel, trouva les précipitines en même temps que les exanthèmes dans presque la totalité des cas, et autant que la perception clinique pouvait le permettre.

Nous concluons donc avec ces différents expérimentateurs, de même qu'avec Besredka et Nicolle de l'Institut Pasteur, Currie, Roseneau et Anderson d'Amérique, qu'il se passe *in vivo* des phénomènes analogues à ceux que l'on trouve *in vitro* c'est-à-dire

que le sérum injecté sera précipité par les anticorps formés dans l'organisme, et ce précipité déterminerait par les thromboses capillaires consécutives, l'éruption.

Quoique Vidal ne croit pas la réaction précipitante suffisante pour expliquer les exanthèmes, ne faisant d'après lui que les relever sans les expliquer, nous adopterons à l'heure actuelle, avec la plupart des auteurs les précipitines comme cause des accidents sériques.

En nous résumant, nous constatons que la sérothérapie antidiphthérique présente en effet quelques accidents légers, passagers et fugaces et sans aucune gravité. Ceci étant inhérent à toute médication active et efficace, l'emploi du sérum antidiphthérique dans un but prophylactique ou curatif, ne doit nullement et en aucune façon, être restreint. Légers en effet sont les accidents, si on les compare à l'action du sérum curatif et préventif presque infaillible !

En voulant réagir contre les sérophobes dans la lutte antidiphthérique, nous leur rappellerons que la vaccine produit aussi quelquefois des accidents comme : la fièvre, un peu d'engorgement ganglionnaire et même parfois la maladie sous forme de vaccine généralisée ou éruptions érythémateuses, sans que pour cela le monde médical comme extra médical n'a cessé de demander la vaccination préservative obligatoire contre la variole, c'est ce que du reste elle a obtenu aujourd'hui dans tous les pays civilisés.

Quel médecin se refuserait de vacciner, sous pré-

texte que la vaccination peut être suivie de quelques accidents ?

Pour parler d'un fait tout à fait récent, nous rappelons la question à l'ordre du jour, de l'ophtalmo-réaction tuberculeuse de Calmette. Cette méthode destinée à devenir au début de la tuberculose — période curable — un moyen plus précieux de diagnostic que la méthode de clinique hésitante ne présente-t-elle aussi quelques accidents ? Oui, car la réaction parfois intense de la conjonctive, la tuméfaction des paupières, la sécrétion abondante pendant quelques jours, sont là pour l'attester.

Et pourtant dans le but supérieur de prévenir, comme de traiter efficacement la terrible maladie, la presque unanimité des sociétés savantes et des praticiens ne se sont-elles pas unies pour accueillir avec le plus grand empressement et appliquer la méthode de Calmette ?

Pour la syphilis comme pour la tuberculose, cette autre grande maladie sociale, nous sommes convaincu que le jour où les recherches expérimentales mettront à jour, un procédé spécifique préventif ou curatif mais présentant quelques légers inconvénients, personne n'osera pas mettre un piège à son application, parce que cette médication énergique et efficace peut causer quelques légers mécomptes.

II

Accidents ne dépendant pas du sérum, mais qui sont de véritables maladies surajou- tées à la diphtérie

Dans l'exposé de ce chapitre, nous adopterons la classification et la pathogénie que Marfan a si clairement étudiées dans ses *Leçons cliniques sur la Diphtérie*.

L'ensemble de ces accidents n'appartient pas au sérum antidiphtérique, et les sérophobes en voulant à tout prix les y rattacher, ont obéi sans doute à la formule scolastique qui consiste à prendre pour la cause d'une chose ce qui n'est pas sa cause : *Post hoc, ergo propter hoc*.

D'après les recherches et les constatations de la plupart des auteurs, ces accidents qui sont de nature exanthématique surviennent en général tardivement entre le dixième et quinzième jour, et s'accompagnent d'un ensemble de phénomènes généraux et de réaction générale intense. Il est établi aujourd'hui, que ces exanthèmes constituent des érythèmes infectieux surajoutés et pris en salle commune dans les hôpi-

taux, et qui sont par conséquent de nature microbienne (streptocoque, diplocoque).

A l'exemple de Marfan nous les diviserons en plusieurs groupes et nous insisterons sur les deux premiers :

a) Erythème scarlatiniforme (scarlatinoïde métadiphtérique de Marfan) ;

b) Erythème rubéoliforme ;

c) Erythème polymorphe ;

d) Erythème marginé aberrant.

a) *Scarlatinoïde métadiphtérique de Marfan.* — Pour prouver combien on est dans l'erreur en l'attribuant aux méfaits du sérum, rappelons qu'elle fut observée bien avant son emploi.

Borsieri en fait déjà mention ; Germain Sée en 1858 disait à la Société médicale des Hôpitaux que l'éruption qui succède au croup revêt les différentes formes de la scarlatine.

Sanne, que les exanthèmes scarlatiniformes prennent assez souvent l'apparition de la scarlatine.

Le professeur Hutinel rappelait que les érythèmes ressemblent, à s'y méprendre, à une éruption de scarlatine.

Autant de citations et d'arguments presque calqués l'une sur l'autre, et constatés avant l'emploi du sérum, que nous avons voulu reproduire pour montrer combien tous les auteurs sont unanimes à se servir des mêmes termes, afin de constater une complication diphtérique existant de tout temps et due forcément à une cause étrangère au sérum.

Qu'est-ce donc que la scarlatinoïde métadiphthérique ?

C'est une affection contagieuse, représentant une maladie nouvelle greffée sur la diphtérie et s'observant surtout à la suite des angines diphtériques malignes ; elle survient en moyenne vers le douzième jour. Au point de vue clinique, elle débute comme une vraie scarlatine, c'est-à-dire d'une façon brusque.

L'invasion s'annonce par des frissons, une élévation de température, de l'accélération du pouls, des nausées ou des vomissements même, de l'agitation comme dans une vraie scarlatine.

L'éruption commence généralement au point où a été faite l'injection du sérum, puis se généralise comme la scarlatine de préférence aux plis de flexion et n'atteignant jamais la face. Objectivement l'éruption ressemble encore à la scarlatine par la rougeur des téguments et par la rudesse de la peau avec ses pointillés granités caractéristiques.

Elle s'accompagne souvent de prurit et s'efface à la pression du doigt. Concomitamment, comme pour démontrer davantage son analogie avec la scarlatine, on voit apparaître la rougeur et le gonflement des amygdales dont les cryptes se couvrent parfois d'exudats blanchâtres pultacés et la tuméfaction des ganglions tributaires.

L'état général se maintient assez mauvais, par de la prostration, de l'agitation, l'appétit est nul, la constipation habituelle et les urines rares.

L'exanthème avec les phénomènes généraux qui

l'accompagnent dure habituellement depuis vingt-quatre heures jusqu'à trois jours et finit alors par disparaître, en faisant place à la desquamation.

Celle-ci, contrairement à ce qui se passe dans la scarlatine, est très réduite et quelquefois elle passe même inaperçue. Lorsqu'elle existe elle a rarement le caractère et le siège de la desquamation scarlatineuse ; elle se fait alors par de petits squames et respecte les mains et les pieds se desquamant en doigts de gant dans la scarlatine, de même que la langue dont l'aspect framboisé est si caractéristique.

Le cycle termique est la terminaison sont les mêmes que dans la scarlatine.

Enfin Marfan rappelle que les suppurations (otites, adénites, abcès sous-cutanés) et les inflammations des séreuses (arthrites, pleurésies), qu'on observe parfois sont des complications dues souvent à la diphtérie ne faisant que coexister avec la scarlatinoïde métadiphtérique, mais qui peuvent être observées aussi en dehors d'elle.

La coexistence chez un sujet convalescent de diphtérie, d'exanthème et d'accidents suppuratifs et inflammatoires, constitue un argument de plus, plaidant en faveur de l'origine infectieuse de la scarlatinoïde métadiphtérique et son analogie avec la scarlatine vraie.

Pathogénie. — Malgré les arguments de Variot, Comby et Barbier, qui considèrent la scarlatinoïde métadiphtérique presque comme un accident sérique, nous nous rallions avec les auteurs qui l'ont observé

avant l'emploi du sérum, et qui, avec Marfan, Lesage, Sevestre et tant d'autres auteurs en ont fait une maladie distincte à savoir un érythème infectieux pris à l'hôpital.

A l'appui de cette thèse, nous ferons remarquer : 1° son analogie avec la scarlatine; 2° qu'elle ne s'observe pas chez des sujets sains à qui on injecte du sérum à titre préventif; 3° qu'elle est le plus souvent l'apanage des diphtériques, des rougeoleux à qui on fait du sérum antidiphtérique, en un mot des malades; 4° qu'elle s'observe à l'hôpital et par séries; 5° que les précipitines, que la plupart des auteurs considèrent comme pathognomoniques dans l'exanthème sérique, n'existent pas dans la scarlatinoïde métadiphtérique.

La scarlatinoïde métadiphtérique est-elle une vraie scarlatine?

L'examen clinique, présentant à la fois, des signes analogues pour les deux affections (éruption identique, angine rouge, cycle termique, suppurations secondaires) et des signes distinctifs (évolution différente, le caractère granité moins accentué, desquamation légère ou absente), ne permet pas d'établir avec certitude si c'est la même maladie, tout en reconnaissant leur grande homologie.

Les recherches du laboratoire, par l'examen du sang (polynucléose moins accentuée, éosinophilie), et par l'examen des urines (rareté de la diazo-réaction) ne sont pas toujours constantes et ne permettent pas

d'affirmer l'assimilation absolue de deux malades, de façon à se confondre en une seule.

Nous concluons donc avec Marfan que la scarlatinoïde métadiphtérique est un accident non sérique, mais un accident dû à une infection associée ou secondaire et rentrant ou bien dans le groupe des érythèmes infectieux à streptocoques ou diplocoques, ou bien dans la scarlatine vraie, modifiée par la diphtérie antérieure et par le traitement sérothérapique.

Si elle est plus fréquente depuis l'emploi du sérum, c'est comme le fait remarquer si judicieusement Marfan, parce qu'aujourd'hui son emploi permet à la diphtérie d'évoluer, tandis qu'autrefois la mort en interrompait la marche dans les premiers jours — c'est donc une fréquence apparente.

Pour plus de sûreté, il est à recommander de suivre dans les hôpitaux où il n'y a pas encore d'isolement individuel, la conduite tenue par Marfan aux Enfants-Malades. On isole pendant cinq jours les enfants entrant à l'hôpital pour un érythème suspect.

Depuis que ce procédé est appliqué dans le pavillon de la Diphtérie aux Enfants-Malades, la scarlatinoïde métadiphtérique est devenue très rare, alors que la proportion d'urticaire continue à être la même, donc une preuve de plus contre l'origine sérique et en faveur de l'origine infectieuse de la scarlatinoïde métadiphtérique.

Quant à l'hôpital Hérold, dans le service de

notre maître, nous n'avons personnellement jamais remarqué de ces érythèmes, parce que l'isolement en boxe est systématiquement fait à tout enfant du service.

b) *Erythème rubéoliforme*. — Cet érythème apparaît aussi généralement entre le dixième et le quinzième jour, après l'injection de sérum.

Il n'est pas toujours représenté par les éléments caractéristiques de la rougeole, c'est-à-dire qu'on ne trouve pas toujours les macules ou papilles veloutées de couleur rose qu'on observe généralement dans cette dernière maladie.

L'exanthème rubéolique métadiphthérique se trouve souvent mélangé à des macules plus ou moins étendues, à des placards d'érythème diffus ou d'érythème piqueté. C'est à ces formes mélangées que Marfan réserve le nom d'érythème polymorphe.

La durée de l'exanthème est de trois à quatre jours et il disparaît sans desquamation.

La pathogénie de ces érythèmes rubéoliformes ou polymorphes est plutôt d'origine infectieuse, mais différente d'une vraie rougeole par l'absence des sécrétions des muqueuses et des premières voies respiratoires, par l'évolution irrégulière de l'éruption et par son mélange avec d'autres éléments éruptifs. En tout cas elle n'est pas due à un accident sérique.

Pour le démontrer nous n'avons qu'à répéter les mêmes arguments que nous avons invoqués au sujet de la scarlatinoïde métadiphthérique.

Quant aux autres éruptions mixtes, c'est-à-dire à

celles qui commencent par exemple avec une urticaire pour finir avec un érythème scarlatiniforme ou inversement, nous comprenons combien leur juste diagnostic et leur véritable origine sont subordonnés à un examen quotidien du malade injecté, pour ne pas attribuer l'éruption à une forme atypique.

Toutes les autres éruptions, telles qu'érythème noueux, dermatite bulleuse, purpura, etc., elles ne constituent, ainsi comme tous les auteurs se plaisent à le reconnaître, que des dermatoses ou infections développées par contagion et n'existant que par simple coïncidence avec la diphtérie.

III

Maladie du Sérum (Serumkrankheit)

En dehors des légers accidents dus exclusivement au sérum, et que nous avons décrits dans la première partie des accidents sériques, on observe encore principalement en Autriche et en Allemagne avec le sérum allemand un ensemble d'accidents formant un véritable syndrome et qu'on trouve décrit dans les auteurs allemands sous le nom de Serumkrankheit ou Maladie du sérum.

Von Pirket et Schik, à la clinique du professeur Escherich à Vienne, en ont fait une description magistrale dans un traité où ils décrivent les caractères de la maladie; ils sont allés jusqu'à s'inoculer à eux-mêmes du sérum antidiphtérique pour saisir mieux les particularités caractéristiques de la maladie sérique.

Or, comme le syndrome « Serumkrankheit » qu'on observait peut-être au début de la sérothérapie un peu partout, n'existe plus aujourd'hui avec le sérum français mais existe encore avec le sérum allemand, nous sommes autorisés à croire, après les savantes recherches de Besredka de l'Institut Pasteur, que la

maladie du sérum ne doit pas être attribuée au sérum antidiphthérique en général, mais à la préparation spéciale et différente de ces sérums, suivant qu'on considère le sérum de Roux, ou le sérum de Behring et Ehrlich.

Description de la Serumkrankheit

Les caractères de la maladie sérique évoluent cliniquement en quatre périodes.

Le début se fait par une période d'incubation, dont la durée est estimée de huit à douze jours après l'injection du sérum antidiphthérique.

L'invasion est marquée quelquefois par un ensemble des signes prémonitoires : sensibilité locale avec teinte rosée de la peau, et tuméfaction légère des ganglions correspondants au point inoculé.

La période d'état est caractérisée par l'élévation de température, qui représente le type le plus constant de l'affection. Elle revêt d'ordinaire le type rémittent mais il n'est pas rare de la voir devenir intermittente à la fin. Le degré de la fièvre ne dépend généralement ni de l'intensité, ni de la durée de la maladie. Habituellement une forte fièvre coïncide avec des éruptions morbilliformes, une fièvre moyenne avec des exanthèmes ortiés ou scarlatiniformes, et une fièvre légère avec des placards exudatifs.

Les exanthèmes forment donc un nouveau caractère de la maladie. Ils sont susceptibles d'offrir des variétés soit d'un individu à l'autre, soit chez les

mêmes individus. Cependant l'urticaire représente le type le plus fréquent de beaucoup, et c'est par lui que débudent les éruptions polymorphes.

Dans la règle générale l'exanthème apparaît d'abord au niveau du point d'injection, où il demeure confiné, ou s'étend d'autres fois aux membres. Les éruptions généralisées se montrent habituellement symétriques ; morbilliformes ou exsudatives elles siègent de préférence dans le sens de l'extension des membres ; ortiées elles sont remarquables par leur grande pruriginosité. La durée des éruptions est généralement de deux à trois jours.

Les adénopathies constituent après les exanthèmes un symptôme très important de la serumkrankheit. Généralement sept ou huit jours après l'injection du sérum, les ganglions correspondant au point inoculé deviennent durs et douloureux à la pression.

L'adénopathie se généralise plus ou moins suivant les cas. Il est à noter que lorsque les ganglions commencent à diminuer et à reprendre leur consistance normale, on peut affirmer que la fin de la maladie approche.

Le sang subit à son tour des modifications portant sur les éléments figurés. Le nombre de leucocytes augmente dans la période d'incubation et s'abaisse au contraire fortement au moment de l'apparition des phénomènes sériques portant principalement sur les leucocytes polynucléaires.

Les articulations sont atteintes par la maladie produisant parfois des arthropathies très rebelles. Leur

siège est surtout dans les articulations métacarpo-phalangiennes, mais souvent aussi au poignet et au genou. Les phénomènes douloureux très pénibles durent peu et résistent au traitement par l'acide salicylique.

La filtration rénale étant défectueuse, on observe l'infiltration des tissus par place et l'œdème consécutif.

Tantôt on les reconnaît simplement à l'inspection et ils offrent alors les mêmes localisations que l'œdème brightique (face, paupières, membres inférieurs), tantôt au contraire on est obligé pour les déceler de se servir de la balance comme le recommandent von Pirket et Schik. La diminution et résorption des œdèmes indiquent souvent la terminaison des accidents.

Les urines subissent des modifications importantes notamment dans l'apparition de l'albuminurie ; elles diminuent de quantité et deviennent plus denses et albumineuses. Leur apparition succède généralement aux œdèmes. Von Pirket et Schik ne la considèrent pas comme symptomatique d'une lésion rénale mais d'une simple congestion.

Enfin la maladie sérique est accompagnée souvent des phénomènes généraux : adynamie, agitation, délire, céphalée, etc.

La période terminale, qui arrive au bout de trois ou quatre jours après le début de la maladie, s'annonce par l'atténuation et la disparition de chacun des symptômes que nous avons décrits.

Voici le tableau clinique de la Serumkrankheit que l'on observe avec le sérum allemand, lors d'une injection de sérum antidiphtérique.

Mais lorsqu'on répète les injections chez un sujet qui a été déjà injecté on observe, en plus, des phénomènes d'hypersensibilisation et de réaction locale qu'on désigne sous le nom d'anaphylaxie.

Ceci nous amène à aborder cette question très importante de l'anaphylaxie, pour savoir, si l'individu devient en effet plus sensible quand on renouvelle les injections.

L'anaphylaxie

Description. — La maladie sérique après plusieurs injections se traduit par une réaction locale au point d'injection, consistant dans une tuméfaction œdémateuse avec douleur plus ou moins étendue autour de l'injection. La tuméfaction s'accompagne de rougeur et de gonflement des ganglions inguinaux correspondants. Ces phénomènes ne présentent aucune gravité, apparaissent en moins de vingt-quatre heures après la réinjection et disparaissent au plus tard au bout de trois jours laissant parfois une nodosité perceptible pendant une semaine.

Lehndorff constate que l'hypersensibilité après des injections de sérum faites avec le sérum allemand est constante.

On observe entre le dixième et le trente-cinquième jours après la première injection du sérum, un œdème

douloureux surtout marqué au voisinage du lieu d'injection et une réaction immédiate générale avec fièvre et albuminurie.

Si on répète une deuxième injection la réaction est précipitée et elle apparaît vers le quatrième jour, même plutôt, et est caractérisée par la fièvre, les exanthèmes, les douleurs articulaires, l'œdème et la tuméfaction ganglionnaire.

Von Pirket et Schik, qui ont observé l'anaphylaxie avec le sérum allemand, soutiennent qu'elle existe beaucoup plus fréquemment qu'on ne le pense et que si elle a pu échapper jusqu'à présent aux meilleurs observateurs c'est pour plusieurs raisons :

- 1) Elle n'est pas toujours constante ;
- 2) Parce que son apparition et son caractère sont subordonnés à l'intervalle qui sépare les deux injections ;
- 3) Parce que sa production ou non production est en rapport avec la quantité du sérum administrée la première fois (or cette quantité est devenue aujourd'hui très faible pour le sérum antidiphtérique).

L'anaphylaxie d'après Pirket et Schik ne présente jamais la période d'incubation qu'on observe dans la maladie sérique.

La réaction apparaît soit très rapidement (réaction immédiate), soit après un petit nombre de jours (réaction précoce) : le stade d'incubation étant supprimé, tous les symptômes de la maladie sérique apparaissent plus vite et sont plus violents, le malade est devenu hypersensible.

Les signes cliniques observés permettent dans bien des cas de diagnostiquer rétrospectivement l'injection sérique antérieure. Parfois, celle-ci n'a pas été suivie d'accidents, elle n'en a pas moins prédisposé les malades à réagir d'une façon rapide lors de la réinjection.

Réaction immédiate. — Elle est de règle lorsque le malade a reçu la première fois une forte dose de sérum et lorsque l'intervalle qui sépare les deux injections est de trois à huit semaines.

La réaction peut être locale, et dans ces cas elle se montre d'autant plus typique qu'on a affaire à un sujet devenu plus sensible, qu'on a injecté moins de sérum, et que l'injection a eu lieu dans une région plus favorable à l'observation.

Nous remarquons donc l'hypersensibilité particulièrement chez certains malades traités par 10 centimètres cubes, 5 centimètres cubes, 1 centimètre cube de sérum seulement, et inoculés au niveau des membres notamment à l'avant-bras, tandis que d'autres individus ayant reçu de fortes doses, surtout sous la peau de l'abdomen, présenteront des signes peu ou pas pathognomoniques.

Dans la réaction immédiate locale, l'œdème consécutif à l'injection au lieu de diminuer peu à peu s'accroît au contraire régulièrement et offre son maximum après vingt-quatre heures, puis il commence à se résorber et disparaît de deux à cinq jours. Un léger retentissement ganglionnaire l'accompagne souvent.

La réaction immédiate peut être, plus rarement il est vrai, aussi générale. Elle coïncide parfois avec les phénomènes précédents et se traduit par le fait que les accidents sériques apparaissant dans les premières vingt-quatre heures offrent une grande intensité et durent peu. La fièvre est forte et brusque, l'urticaire commence presque en même temps au point inoculé et sur le reste du corps, elle est violente et exceptionnellement prurigineuse, enfin elle frappe surtout la face et peut être suivie d'exanthèmes morbilliformes ou exsudatifs.

Réaction précoce. — Elle apparaît d'habitude, quand il s'est écoulé un mois et demi à six mois entre les deux interventions et dans ce cas elle peut être précédée de réaction immédiate. Quand il s'est écoulé six mois entre les deux injections, elle existe seule.

Le début se fait généralement entre le cinquième et septième jour d'une façon brusque, et se fait remarquer dans bien des cas par sa violence spéciale contrastant avec leur peu de durée. Cette allure, lorsqu'elle se rencontre, est tout à fait caractéristique.

Pathogénie de la maladie sérique et de l'anaphylaxie

Pour pouvoir formuler les moyens à prendre, afin d'éviter les accidents constituant le syndrome de la Serumkrankheit, nous sommes obligés de passer en

revue les différentes théories pathogéniques énoncées sur les accidents concernant le sérum antidiphthérique, pour arriver enfin à la conception récente de Besredka sur la pathogénie de la Serumkrankheit et sur la meilleure préparation du sérum antidiphthérique.

Les causes des éruptions avec celles des accidents sériques ont été tour à tour attribuées par Lublinsky, aux antitoxines et par Walsch aux toxines.

D'autres expérimentateurs et cliniciens comme Beclère et Ménard ont accusé l'origine chevaline du sérum.

Karlinski pense que l'acide phénique qu'on ajoute au sérum pour le conserver est la grande cause des accidents sériques.

Weil et Berg attribuent le revers au sérum, parce qu'il semble se servir de la peau comme d'un émonctoire.

Heubner et Bokay au contraire l'attribuent aux substances étrangères inconnues, se trouvant contenues dans le sérum.

Enfin nous avons vu que la pathogénie des accidents sériques tels qu'ils sont observés avec le sérum français ne doit pas être attribuée qu'à la seule cause inhérente à tout sérum étranger, toxique en tant que sérum hétérogène : c'est la théorie de précipitines admise par Hamburger et Morro, Marfan, Besredka, Nicolle, Lesage, Rosenau, Anderson, Curie et tant d'autres, et que nous avons longuement

exposée au premier chapitre de la deuxième partie de notre travail.

D'autres conceptions pathogéniques en dehors des précipitines furent encore émises, sur la nature intime du sérum produisant les accidents.

Cabanès dans ses recherches au sujet de la toxicité des matières albuminoïdes du sérum conclut dans sa communication faite à la Société de Biologie, le 4 mai 1907, que : le sérum hétérogène est toxique par ses matières albuminoïdes et surtout par les matières diastasiques existant dans le sérum, et qui sont entraînées par la précipitation au moyen du sulfate d'ammoniaque.

Le professeur Landouzy, tout en reconnaissant le sérum étranger comme cause d'accidents, y ajoute aussi la voie hypodermique qui en serait aussi une cause occasionnelle.

Wright accuse la diminution de la coagulabilité normale du sang et Netter en appliquant cette pathogénie emploie l'administration simultanée de sérum antidiphtérique avec l'ingestion de chlorure de calcium.

Waele dans une communication faite à l'Académie royale de Belgique le 30 novembre 1907 croit que la maladie sérique doit être attribuée à une transformation d'albumines en albumoses. Nous verrons à la prophylaxie des accidents sériques quelles sont les véritables causes à éviter, de manière à prévenir les accidents.

Quant à l'anaphylaxie, c'est-à-dire à l'hypersensibilité au bout de plusieurs injections, pour en expliquer les différentes pathogénies il est nécessaire d'exposer son origine :

Le phénomène d'anaphylaxie fut observé dans la médecine expérimentale, pour la première fois en 1902 par le professeur Charles Richet et a servi à désigner l'hypersensibilité au poison de tentacules d'actinie engendrée chez le chien après une première injection.

Le liquide obtenu par expression des tentacules d'actinies et appelé : actino-congestine, de même que celui obtenu par expression des moules : mytilo-congestine, possède les mêmes propriétés, c'est-à-dire qu'injecté à des chiens, à des doses moyennes, il détermine aussitôt après l'injection des vomissements, de la défécation, de la diarrhée et souvent des accidents nerveux (titubation, paresthésies) ; à des doses fortes, il détermine la mort de l'animal en deux à cinq jours.

A côté de ce phénomène, le professeur Richet a remarqué qu'une première injection de ces poisons rendait le chien plus sensible à une deuxième injection ; en effet tandis que la dose mortelle chez l'animal neuf (injecté pour la première fois) est de 0 gr. 07 elle est au contraire chez l'animal sensibilisé (ayant déjà reçu une injection) seulement de 0 gr. 01. Le second animal est devenu vingt-cinq fois plus sensible que le premier.

Cette sensibilité n'a pas toujours la même inten-

sité, car alors que chez l'animal neuf la dose toxique minima est par exemple toujours égale à l'unité, chez l'animal sensibilisé (anaphylactisé) elle est beaucoup plus faible du dixième au vingtième jour, s'élève au trentième jour et va en augmentant jusque vers le soixantième jour, à ce moment seulement la toxicité minima revient égale à l'unité comme chez l'animal neuf.

La sensibilité s'affaiblit donc de plus en plus, pour faire place à la période de tolérance, d'immunité ou de prophylaxie.

D'après Richet le mécanisme de cet état anaphylactique vis-à-vis de substances toxiques est le suivant :

A l'injection d'une substance toxique de l'ordre des toxalbumines, l'animal réagit en fabriquant *des sensibilisatrices* ou *toxogénines*, qui ne sont pas toxiques par elles-mêmes, mais qui donnent lieu à une substance toxique par leur réaction contre le poison injecté.

Les toxogénines ou sensibilisatrices ne se forment pas immédiatement pendant les cinq ou six premiers jours après l'injection — époque à laquelle il n'y a pas encore d'anaphylaxie — mais elles apparaissent après et circulent dans le sang pendant une quarantaine de jours — époque de l'anaphylaxie — et ce n'est qu'après cette période seulement que les animaux acquièrent l'immunité.

Arrivés à cette époque, on peut leur injecter de très fortes doses sans les rendre malades, c'est la

prophylaxie qui est venue succéder à l'anaphylaxie.

La raison de cette constatation se trouve dans le fait, que l'animal tout en fabriquant la toxogénine produit aussi parallèlement, mais avec une grande lenteur l'antitoxine, qui créera l'immunité.

Or, comme la toxogénine disparaît en cinq ou six semaines, tandis que l'antitoxine persiste, la période d'anaphylaxie précède la période prophylactique, ou, comme le dit encore le professeur Richet, l'anaphylaxie est la première étape de la prophylaxie.

L'anaphylaxie apparaît donc, en dernière analyse, comme un procédé de défense rapide de l'organisme et principalement contre les faibles doses.

Elle permet aux êtres vivants de réagir vigoureusement à de faibles doses du poison secrété par les microbes, et par conséquent de se défendre avec énergie, lorsque l'attaque n'est pas encore énergique.

L'immunisation contre un médicament actif ou poison se fait donc, d'après la nouvelle notion de l'anaphylaxie, suivant deux éventualités différentes :

1) A côté de la réaction forte immédiate, que l'organisme par l'intermédiaire du système nerveux oppose aux premières actions énergiques du toxique, de façon à s'accoutumer aux doses suivantes, en s'immunisant par une sorte de mithridatisation, apparaît avec la notion de l'anaphylaxie cette autre éventualité.

2) Les substances toxiques ou médicamenteuses détermineraient tardivement et lentement la réaction

de l'organisme par la formation de nouvelles substances toxiques, faisant de la sorte qu'une nouvelle maladie se développerait et suivrait après leur administration et avant l'apparition de l'antitoxique secrété lentement, lequel confèrera l'immunité ou la prophylaxie.

Si donc on administre à l'animal, pendant cette période de susceptibilité une nouvelle dose de toxique, il deviendra plus malade et plus hypersensible qu'à la première fois, parce que les toxogénines existant par le fait d'une injection antérieure rencontrant la substance toxique engendreront le phénomène d'anaphylaxie.

Il ne faut pas confondre ce phénomène de l'anaphylaxie avec l'accumulation médicamenteuse, car alors que la première se produit quand des intervalles assez longs séparent les différentes doses absorbées (il faut au moins trois semaines), les accidents d'accumulation sont d'autant plus fréquents et plus intenses que l'administration de la nouvelle dose est plus rapprochée de la première.

Tel est le phénomène de l'anaphylaxie observé pour la première fois par Charles Richet.

Comme on est fréquemment obligé au cours de la diphtérie, même de gravité moyenne, de renouveler les injections de sérum antidiphtérique à intervalles plus ou moins rapprochés, il est de tout intérêt de savoir si le sujet injecté ne devient pas plus sensible aux effets du sérum dans les cas d'inoculations répétées.

Artus, reprit le premier les expériences de Richet sur les animaux et les essaya avec le sérum normal de cheval à l'égard du cobaye et du lapin.

Il a trouvé qu'en injectant le sérum de cheval plusieurs fois à un lapin, ce dernier devient hypersensible alors qu'il ne l'est pas à une première injection. Artus rattache donc ces phénomènes désignés sous le nom de *phénomènes d'Artus* à la conception de l'anaphylaxie et par conséquent à la formation de toxogénines de Richet.

Nicolle, de l'Institut Pasteur, étudie à son tour l'anaphylaxie chez les lapins, au moyen des injections quotidiennes et espacées de sérum.

Dans ces expériences, il trouve que les injections quotidiennes rendent l'animal plus sensible que les injections espacées, ensuite il démontre que le sérum des animaux anaphylactisés est capable de rendre les sujets neufs hypersensibles au sérum équin.

Besredka, un des expérimentateurs qui ont cherché à élucider le plus la question de la toxicité et de la maladie sérique, a observé que les cobayes ayant servi au dosage du sérum antidiphtérique deviennent extrêmement sensibles à l'injection intra-cérébrale de sérum normal de cheval, si cette dernière est faite au moins dix à douze jours après la première.

Une injection de sérum dans le péritoine où dans le cerveau, faite avant le délai de douze jours, est inoffensive ; elle est de plus vaccinnante : le cobaye, quoique sensibilisé, non seulement ne succombe

plus à l'injection intra-cérébrale du sérum, mais ne présente même aucun trouble sérieux, il a acquis l'anti-anaphylaxie.

La vaccination contre l'anaphylaxie conférée au cobaye sensibilisé par l'injection des doses massives de sérum dans le péritoine dure au moins trois mois.

On peut la réaliser non seulement au cours de la période qui précède l'anaphylaxie, mais encore après que celle-ci est déjà établie.

L'immunité antianaphylactique, qu'elle soit obtenue par voie péritonéale ou cérébrale, est très vraisemblablement un phénomène du même ordre que la désintoxication *in vitro* du cerveau tétanique par le sérum antiténatique, c'est-à-dire due à une désensibilisation et aurait pour effet de ramener le cobaye à son état primitif.

Besredka et Steinhardt propose ensuite d'utiliser pour doser la toxicité des différents sérums le réactif des cobayes préalablement sensibilisés.

Ayant observé que les cobayes, qui avaient reçu à un moment donné une très faible dose de sérum (1/200 cmc. environ) sous la peau, ressentent d'une façon extrêmement vive une nouvelle injection du sérum lorsque celle-ci est portée dans le cerveau douze jours au moins après la première, les auteurs ont trouvé après avoir essayé un grand nombre de sérums de différents pays qu'il y avait des différences souvent appréciables de toxicité suivant le sérum employé.

Sans affirmer qu'il existe des rapports intimes

entre la toxicité d'un sérum pour un cobaye sensibilisé et pour l'homme, Besredka n'en pense pas moins que ces sérums toxiques sont à éviter.

Marfan ayant repris les expériences sur l'homme, observa que les phénomènes d'Artus n'existent pas chez lui dans les conditions où sont généralement faites et répétées les injections du sérum antidiphtérique, mais on peut les faire apparaître quelquefois en faisant des réinjections de sérum à un sujet qui vient d'avoir une urticaire intense et dont le sang renferme des précipitines.

D'après Marfan, Nicolle, Besredka, il faut rapporter les phénomènes d'Artus existant très rarement chez l'adulte, non à l'anaphylaxie de Richet mais à la séroprécipitation locale et immédiate qui semble être en quelque sorte une réaction de défense empêchant le sérum hétérogène de précipiter dans l'organisme.

Currie dans le *Journal officiel hygiénique* du 25 février 1907 rapporte les observations de malades à Glasgow (hôpital du Belvédère), inoculés avec le sérum de cheval et répartis en quatre groupes :

1° 2 inoculations.....	115
2° 3 —	18
3° 4 —	1
4° 5 —	1

Dans le premier groupe les malades ont présenté un rash sérique dans la proportion de 65 o/o ; il apparaissait entre le troisième et le vingtième jour, le plus souvent à la fin du dixième jour.

Quand les deux injections n'étaient pas séparées par plus de dix jours, il ne semblait pas que l'éruption fût accélérée, mais si la deuxième inoculation suivait la première de trois à cinq jours alors on pouvait constater deux rash, le premier par exemple une semaine après la première injection, le second plus d'un mois après elle.

Dans le deuxième groupe la sensibilité paraît exagérée, et non dans le troisième et quatrième groupe.

Von Pirket et Schick à leur tour étudièrent la pathogénie de l'anaphylaxie observée avec le sérum allemand.

A la suite des recherches de Rostocki, Michaelis et Oppenheimer, ils ont abandonné la théorie de Hamburger et Morro adaptée à l'anaphylaxie (les précipitines formés dans l'organisme se combinant avec le sérum introduit dans une nouvelle injection pour déterminer des troubles circulatoires mécaniques) et considèrent l'anaphylaxie comme due à une sorte de réaction d'anticorps *in vivo* (Vitale antikörperreaction) sans pouvoir d'ailleurs mettre en évidence les agents de cette réaction, et la rapprochent des phénomènes d'Artus.

Remlinger, de Constantinople, recherchant les phénomènes d'Artus chez les animaux a obtenu les résultats suivants :

Chez le chien il n'a jamais observé la moindre anaphylaxie ; chez le cobaye et le lapin, alors même que ces animaux avaient reçu six et huit fois à une semaine d'intervalle 10 centimètres cubes de sérum

normal ou antitoxique, il n'a jamais observé de phénomènes locaux, mais seulement et exceptionnellement des phénomènes généraux.

Lesage, Marfan et aucun des médecins d'enfants n'ont jamais remarqué de phénomènes d'anaphylaxie chez ces derniers, au contraire elle existe quelquefois chez l'adulte.

Si nous avons rapporté les recherches qui ont été faites sur l'anaphylaxie dès le début de son observation, c'est pour montrer que si les phénomènes d'hypersensibilité sont intéressants au point de vue scientifique et bactériologique ils n'ont pas une grande importance pratique.

L'anaphylaxie se rencontre chez les petits animaux de laboratoire, pas même chez tous, on l'observe encore chez les adultes principalement en Allemagne et en Amérique à cause de la préparation du sérum très chargé en unités antitoxiques, comme nous allons le voir, et enfin on ne la rencontre pas chez les enfants.

A cette occasion, qu'il nous soit permis de remarquer combien le laboratoire, généralisant toute donnée, est souvent aveugle, en ce sens qu'il ne permet pas de se rendre compte d'une foule de contingences connues du clinicien.

L'anaphylaxie sortie de tentacules d'actinies et appliquée aux animaux peut-elle s'appliquer à la lettre aux hommes adultes et aux enfants ? Nous ne le pensons pas.

Le laboratoire doit marcher parallèlement à la clinique. Tout en restant au même plan, il doit

éclaircir certains points que la clinique ne comprend pas.

Il nous paraît en effet exagéré, comme le dit le professeur Roger, de passer trop facilement et sans une certaine réserve des expériences faites sur les animaux de laboratoire, à l'homme.

Quoique soumis aux mêmes lois de physiologie, il y a des caractères et des particularités différentes chez l'homme et chez les animaux.

Voici ce que dit Sir Dyce Duckworth, professeur de clinique médicale de Londres dans une conférence faite le 18 février de cette année dans le grand amphithéâtre de la Faculté :

« Nous autres médecins tirons peut-être beaucoup trop de nouveautés des laboratoires de physiologistes, qui sinon entièrement étrangers à toute expérience et instinct clinique ne sont certainement pas médecins praticiens en contact quotidien avec les malades.

« Les problèmes qui nous sont présentés par l'homme ne peuvent jamais être résolus avec satisfaction par des expériences sur les animaux inférieurs.

« Nous apprenons beaucoup par ces dernières, et nous devons toujours les poursuivre, mais elles seront toujours insuffisantes, pour répondre à toutes les demandes du clinicien.

« Par le fait d'avoir empoisonné des petits animaux avec de l'alcool pur, doit-on soutenir que la boisson

d'un peu de bon vin ou de bière est une habitude pernicieuse pour l'homme civilisé ?

« Le physiologiste a devant lui au lieu d'un homme malade, un chien ou un cobaye, ou un organe défini d'un animal ; les problèmes ne sont pas les mêmes et ne peuvent jamais l'être. »

Chez l'homme, l'anaphylaxie ne s'observe qu'avec un sérum très chargé en antitoxines et concentré, tel que le sérum allemand ou américain ; avec le sérum français on constate les phénomènes d'anaphylaxie chez certains animaux de laboratoire, quelquefois chez les adultes (Chantemesse) et presque jamais chez les enfants, sauf dans le cas d'urticaire généralisée (Marfan).

Nous comprendrons dans un même chapitre les accidents de la Serumkrankheit et de l'anaphylaxie consécutifs à l'injection des sérums allemands, pour étudier ensemble la toxicité particulière de certains sérums et les moyens étudiés par Besredka pour les éviter.

IV

Les moyens pour empêcher la Serumkrankheit et l'Anaphylaxie

Empêcher et atténuer les inconvénients observés dès le début de la sérothérapie antitoxique, afin de les éviter, tels furent les buts que se sont proposés la plupart des expérimentateurs et cliniciens.

Dans la pathogénie des accidents sériques en général, nous avons reconnu comme cause inhérente à tout sérum antidiphtérique le sérum étranger, en tant que sérum hétérogène ; c'est contre lui qu'ont eu lieu la plupart des essais et qui continuent encore aujourd'hui.

Besredka a essayé d'atténuer la toxicité des sérums par le liquide de Gram, en les précipitant par l'eau distillée, ou en les maintenant en contact avec de l'éther ou avec du charbon animal.

Le sérum de cheval, d'après Besredka, additionné de trois volumes d'eau distillée, chauffé à 100 degrés pendant vingt minutes, puis ramené par évaporation à son volume primitif, perd en effet tout son pouvoir toxique ; l'expérience a montré, en plus, qu'en faisant

varier la température entre 60 et 100 degrés, ainsi que la durée du chauffage, on obtient une échelle de sérums de toxicité décroissante et très faciles à doser par l'épreuve intracérébrale de cobayes sensibilisés.

Nulle à 100 degrés et même à 95 degrés, la toxicité est à peine appréciable après le chauffage à 85 degrés ; elle est un peu plus prononcée à 76° 5 ; à 60 degrés la toxicité du sérum est très considérable, mais on peut la faire baisser de quatre à cinq fois environ, par comparaison avec le sérum normal, en chauffant pendant une heure, cinq jours de suite. Même à 55-60 degrés, le chauffage répété (4 fois) atténue sensiblement la toxicité du sérum.

Le chauffage du sérum fut déjà proposé en 1895 par Hayem.

Il recommandait de chauffer le sérum pendant quelques minutes avant l'injection car les propriétés nocives du sérum diminuaient.

D'autres expérimentateurs comme Beclère, Ménard refirent l'expérience du sérum au moyen du chauffage, mais ne sont pas arrivés à la conclusion de Hayem.

Il nous faut arriver à Besredka qui, employant sa technique de chauffages répétés, est parvenu à atténuer efficacement la toxicité du sérum.

C'est cette méthode qui est pratiquée aujourd'hui pour la préparation du sérum français de l'Institut Pasteur.

D'autres tentatives furent faites par les expéri-

mentateurs américains, Rosenau et Anderson, afin d'atténuer les phénomènes d'hypersensibilité observés couramment avec le sérum de fabrication américaine.

Ils ont essayé d'atténuer le principe toxique dans le sérum de cheval par l'addition de différents ferments : la taka-diaстase, la pancréatine, la rennine, la myrosine, l'invertine, l'émulsine, la pepsine et encore d'autres ferments, mais sans succès ; dans le même but ils ont essayé les alcaloïdes ou les sels tels que l'atropine, la strychnine, la morphine, la caféine, le chlorure de calcium, le sulfate de magnésium, la bile de bœuf, l'aldéhyde formique etc., mais ils ont complètement échoué.

Plus loin, en comparant des sérums concentrés avec les mêmes sérums avant leur concentration, ils ont trouvé que leur toxicité était la même à volume égal. Mais comme les sérums concentrés renferment deux fois plus d'unités antitoxiques que les sérums non concentrés, les auteurs estiment qu'au point de vue des troubles sériques, les sérums préparés par le procédé Gibson (sérum concentré avec la globuline seulement) sont tout indiqués.

Les essais avec le procédé Gibson ont été faits de la façon suivante :

Dans des conditions aussi comparables que possibles, on a récolté le sérum de quatre chevaux et on l'a divisé en deux lots : une partie a été employée telle que ; l'autre partie a été concentrée par le sulfate d'ammoniaque.

Avec ces deux échantillons — sérum en nature et globuline — les auteurs ont traité 100 enfants diphtériques.

Sur 50 enfants diphtériques traités par le sérum entier, les éruptions ont été observées dans 26 cas et des troubles sériques tels que fièvre, douleurs articulaires, dans 15 cas.

Or, les 50 enfants qui avaient été traités par le même sérum, mais purifié et concentré par Gibson, ont présenté des troubles moins accusés ; les troubles observés ont été moins nombreux, moins sévères et ont duré moins longtemps que chez les malades traités par le sérum pur.

Les expérimentateurs Rosenau, Anderson, Park et Throne de New-York, préconisent donc le sérum à la globuline, dont la durée de conservation en antitoxines et dont l'efficacité sont aussi longues et parfaites que dans les sérums complets.

En Allemagne, dans le même but de prévenir les accidents sériques, Behring a proposé de réduire la quantité du sérum, en le concentrant, de façon à obtenir sous un petit volume les effets thérapeutiques que l'on obtient avec une dose massive.

On prépare ainsi en Allemagne un sérum de haute valence contenu dans des flacons de 3 à 5 centimètres cubes et renfermant 200, 600, 1.000 unités antitoxiques par centimètre cube ! Rockenkam et Klein préparent un sérum concentré sous forme de poudre sèche de façon à ce que 1 gramme de poudre

soluble dans l'eau équivalente à 10 centimètres cubes de sérum de Roux.

Nous verrons que la concentration du sérum telle qu'on la pratique en Allemagne constitue une des grandes causes de la Serumkrankheit, car en concentrant le sérum lui-même, on concentre en même temps les unités antitoxiques et les albumines y contenues.

On a encore essayé de filtrer le sérum, mais il en résulte, paraît-il, que son action thérapeutique diminue.

D'après Gindes, un auteur allemand, il résulte que le sérum qui date de deux à trois mois, d'une concentration moyenne, stérile ou avec des substances antiseptiques, donne les meilleurs résultats ; le même auteur recommande encore de réchauffer le sérum et la seringue au moment de l'injection, de ne pas l'injecter dans une veine, ni de l'administrer par la bouche, parce que dans le premier cas on peut observer des collapsus, dans le second l'administration est inefficace, les substances immunisantes n'arrivant presque pas dans la circulation générale.

Gindes est le seul auteur allemand qui avec Lesage en France préconise d'injecter une quantité assez grande de sérum dès le début, afin de ne pas sensibiliser les sujets, et s'il n'y a pas d'amélioration rapide et notable de répéter l'injection encore une ou deux fois.

Gindes, dans les cas graves, emploie 2.000 à 3.000 unités antitoxiques, et dans les cas moyens et légers,

chez les enfants au-dessous de deux ans, 1.000 unités antitoxiques.

En France, Hallé et Lemaire ont essayé d'éviter l'état d'anaphylaxie en empêchant la production de précipitines par l'injection d'un antiserum concomitante ou consécutive à la première injection du sérum.

L'injection d'un sérum de lapin anticheval faite à un lapin neuf en même temps qu'une injection de sérum de cheval, ou bien dans les jours consécutifs, empêche le plus souvent la formation des précipitines dans le sérum de ce lapin.

Le sérum de cheval est ainsi éliminé sans qu'il se produise d'anticorps précipitogènes. Cette élimination survient à la date habituelle (10^e jour environ). Avec elle coïncide aussi la disparition de l'immunité que l'on a conférée à l'animal, si l'on s'est servi d'un sérum de cheval antitoxique (antidiphthérique par exemple).

Les injections doivent être faites généralement en même temps et par la même aiguille, car si elles sont faites en des points différents la production de précipitines peut s'observer dans un tiers des cas.

Besredka a continué d'élucider davantage les moyens à éviter contre la toxicité des sérums thérapeutiques.

A côté de l'emploi du chauffage répété de sérum à 60° qui diminue sa toxicité de quatre à cinq fois et dont nous avons déjà parlé, Besredka estime que la toxicité variable des différents sérums (allemands et français)

paraît être liée en premier lieu au lieu d'origine et en deuxième lieu à leur âge.

Hypertoxiques le jour de la saignée, les sérums perdent peu à peu de leur toxicité; cette baisse rapide au début se ralentit à partir du dixième jour.

Tout sérum thérapeutique pris tel quel doit être considéré comme toxique pendant deux mois à partir du jour de la saignée.

Les sérums de chevaux vivant dans des conditions différentes et récoltés différemment sont de toxicités évidemment variables.

Besredka propose que tout sérum hypertoxique soit dosé au moyen d'injections cérébrales à des cobayes sensibilisés.

Ces dosages montrent qu'il existe toute une gamme de toxicité pour des sérums de provenance différente, la dose mortelle pouvant varier de $1/4$ à $1/128$ de centimètre cube. Alors par exemple que les cobayes sensibilisés supportaient bien avec certains sérums la faible dose de $1/20$ de centimètre cube, il a vu que cette même dose avec le sérum provenant de Russie tuait les cobayes. Il y en avait qui tuaient encore à la dose de $1/40$ et $1/80$ de centimètre cube.

D'une manière générale tout sérum qui provoque des phénomènes anaphylactiques graves à la dose de $1/16$ à $1/20$ de centimètre cube, et *a fortiori* au dessous de cette dose doit être considéré comme toxique. Après l'ensemble des moyens proposés par les différents auteurs que nous venons d'exposer, afin d'empêcher les accidents sériques, abordons

maintenant la question suivante : pourquoi les accidents intenses de la Serumkrankheit et quelquefois de l'Anaphylaxie sont-ils observés si couramment en Allemagne, alors qu'on ne les observe pas en France ?

*Pourquoi l'existence du Serumkrankheit
en Allemagne et pourquoi sa non existence
en France ?*

Cette constatation permanente tient à plusieurs causes, que nous désirons éclaircir une à une, et pour tout dire de suite en un seul mot, elle tient à la préparation défectueuse du sérum allemand.

Voici la préparation du sérum antidiphtérique de Roux.

La toxine produite par la culture du bacille de Loeffler dans un bouillon de veau au contact de l'air, est inoculée d'une façon progressive au cheval de façon à obtenir son immunisation et par conséquent la production du sérum antitoxique (antidiphtérique).

Le 1 ^{er} jour	injection de 1/4 cme.	toxine iodée 1/10	
Le 2 ^o	—	1/2	—
Le 4 ^o , 6 ^o , 8 ^o	—	1/2	—
Le 13 ^o , 14 ^o	—	1	—
Le 17 ^o	—	1/4	toxine pure
Le 22 ^o	—	1	—
Le 23 ^o	—	2	—
Le 25 ^o	—	3	—

Le 28°	—	5	—
Le 30° 32° 36°	—	5	—
Le 39° 41°	—	10	—
Le 43° 46° 48° 50°	—	30	—
Le 53°	—	60	—
Le 57° 63° 65° 67°	—	60	—
Le 72°	—	90	—
Le 80°	—	250	—

Dans une période d'environ trois mois on arrive à inoculer au cheval environ 800 cmc. de toxine diphtérique. Alors que le jour d'inoculation le cheval a un peu d'inappétence et une légère élévation de température, le lendemain tout disparaît. Alors qu'au début avec les faibles doses on n'observe aucune réaction locale ni générale, plus tard avec les fortes doses de toxine pure on peut observer un léger œdème se dissipant dans les vingt-quatre heures.

Après que l'animal a reçu la dernière dose de toxine, on laisse reposer le cheval pendant environ trois semaines, ce qui lui permet d'éliminer la toxine, et ce n'est qu'ensuite qu'on saigne l'animal pour récolter le sérum.

La saignée est faite suivant la méthode de Nocard à l'aide d'un trocart stérilisé et d'un tube en caoutchouc ; tous les autres instruments sont stérilisés de sorte qu'on recueille un sang stérile.

On retire quatre litres de sang qui laissent exsu-

der environ trois litres de sérum stérile contenant les principes immunisants seuls.

Pour diminuer ensuite le poison du sérum en tant que sérum hétérogène on chauffe le sérum, suivant le procédé de Besredka, pendant quelques jours à 55° ; la toxicité normale du sérum disparaît, mais comme il reste encore quelques albumines toxiques, pour s'en débarrasser on met les petits flacons remplis de sérum dans une glacière pendant trois mois. Au bout de ce temps on voit se déposer au fond du vase un dépôt tellement toxique qu'il corrode le fond.

Ce dépôt restant au fond du vase n'est pas employé et alors finalement dans la composition du sérum français il reste l'antitoxine seule, en un mot le principe isolé pur et en quantité modérée pour conférer la curabilité ou l'immunité contre la diphtérie.

Le sérum français a généralement un pouvoir préventif supérieur à 100.000 et un pouvoir antitoxique égal à 200 unités.

En Allemagne, au contraire, la fabrication du sérum n'incombe pas à une institution vraiment savante et désintéressée comme l'Institut Pasteur mais à deux maisons commerciales dont l'une à Cologne et l'autre à Francfort et qui forcément mettent leurs premiers intérêts d'avantage et de gain en jeu.

Le cheval n'est pas considéré comme un être précieux capable de produire du sérum après repos et réinoculation de toxine, tel qu'en France, mais comme un animal qu'on charge le plus possible en toxines

pour qu'on puisse recueillir le plus grand nombre d'antitoxines.

Après la dernière dose de toxine on tue brutalement le cheval en lui coupant la carotide « saignée à la flamme » et on recueille le sang dans un baquet exposé par conséquent à toutes les contaminations.

Par le fait qu'on sacrifie immédiatement l'animal après la dernière dose de toxine, le cheval n'aura pas éliminé les toxines et son sérum contiendra à côté des antitoxines, les toxines persistantes qui feront ajouter leur toxicité au sérum antitoxique. A cause du procédé de récolte, à la suite des fautes de stérilisation et d'asepsie, nous comprenons pourquoi on est obligé d'ajouter de l'acide phénique, substance toxique qui ne fera qu'ajouter son effet à ceux que nous avons déjà cités.

Ce n'est pas tout. En Allemagne on concentre le sérum, par le vide suivant la première conception de Behring, consistant à réduire la quantité de sérum, afin d'obtenir sous un petit volume les effets thérapeutiques que l'on obtiendrait avec une dose massive. Brieger et Krause ont essayé de le concentrer par la dialyse, mais ils ne sont pas arrivés à des résultats concluants.

Le sérum allemand de haute valence, avec les albumines toxiques concentrées qu'on a soin d'enlever en France, par le chauffage et par la glacière, avec le très grand nombre d'antitoxines allant parfois jusqu'à 1000 unités antitoxiques, avec les toxines persistantes concentrées forcément à leur tour, avec

l'acide phénique un toxique en plus qu'on ajoute, sont autant de raisons péremptoires qui expliquent la Serumkrankheit à la suite du sérum allemand, concentré et préparé de cette façon.

En France, on ne voit pas cette maladie parce que le sérum est recueilli aseptiquement, parce qu'il ne contient plus de toxines éliminées par le repos de l'animal, parce qu'on chauffe et on laisse déposer dans la glacière les albumines toxiques et enfin le sérum n'étant pas concentré ne contient pas trop d'unités antitoxiques (200-300) ni trop des autres produits sériques nocifs, non éliminés par le procédé allemand.

Notre maître Lesage nous a cité le cas suivant : Ayant eu récemment dans sa clientèle privée une famille allemande dont l'enfant était atteint de diphtérie, il fit venir suivant le désir de la famille du sérum allemand préparé à Francfort. Quel ne fut pas son étonnement d'observer pour la première fois le tableau de la Serumkrankheit tel qu'on l'observe et qu'on l'a décrit en Allemagne, alors qu'il ne l'avait jamais remarqué avec le sérum français !

Nous comprenons donc pourquoi la phobie sérique existe en Allemagne et en Autriche et pourquoi elle fait défaut en France.

*
* *

Après la communication de 1894, la majorité des raticiens se méfièrent du sérum antidiphtérique,

et un petit nombre de médecins seulement suivirent la pratique indiquée par l'illustre directeur de l'Institut Pasteur.

Petit à petit, vis-à-vis des résultats éclatants confirmés par les essais universels de sérothérapie, la méthode de Roux gagnait des adeptes.

En France, Lesage fut presque seul à faire pendant une dizaine d'années de la sérothérapie en masse. Alors que les sérophobes emploient des petites doses suivant la gravité de l'angine et l'étendue des fausses membranes (10 cmc. d'abord, s'il ne survient pas d'amélioration encore 5 cmc. ou 10 cmc.) et ainsi de suite, Lesage prétend, et à juste titre, que les petites doses sensibilisent les malades sans guérir la diphtérie qui bien souvent n'évolue pas parallèlement au développement des fausses membranes.

Lesage n'a qu'une ligne de conduite dans le traitement de la diphtérie et qui lui fait poser des indications sur la dose à injecter : c'est l'intoxication du malade. Peu importe l'âge du malade, peu importe l'étendue des fausses membranes, si le sujet présente le teint pâle et terreux, un pouls petit et misérable, l'anxiété et le malaise respiratoire indiquant une intoxication profonde, Lesage emploie couramment 40, 60 et 80 centimètres cubes de sérum injectés d'une seule fois. Dans la majorité des cas cette première dose initiale suffit, si elle ne suffit pas on répète l'injection au bout de quarante-huit heures. Le minimum de sérum dans un but préventif ou curatif est de 20 centimètres cubes.

Avec le procédé à haute dose ayant pour critérium l'intoxication, et avec l'isolement en boxes si parfaitement réalisé dans le nouveau bâtiment de l'hôpital Hérold, Lesage n'observe pas dans son service d'autres accidents que l'urticaire dans la proportion de 6 o/o ; la mortalité de la diphtérie est réduite à 4 o/o alors qu'elle est encore ailleurs de 12-15 o/o.

Quant aux avantages des injections diphtériques, nous avons longuement insisté au début de notre travail pour y revenir ici.

Pour finir, nous concluons par cette indication pratique consistant à traiter une maladie d'emblée avec la dose suffisante (Arnozan). Si l'on s'attache au début à des quantités minimales de remède, quand on atteindra la dose normale, l'organisme déjà en réaction contre le remède n'en subira plus qu'une impression insuffisante, et le mal qui aurait pu être efficacement combattu finira par triompher.

Les microbes é. aut soumis comme nous aux lois de l'accoutumance, s'ils sont combattus avec des doses trop faibles, non seulement ils ne succombent pas, mais ils se trouvent par la suite mieux armés pour résister aux doses plus fortes, et, grâce à la timidité du médecin, finissent par rester maîtres du champ de bataille de l'organisme.

CONCLUSIONS

I. — La thérapeutique préventive tend à se substituer de plus en plus à la thérapeutique curative, principalement dans la prophylaxie des maladies évitables, c'est-à-dire contagieuses.

II. — La sérothérapie préventive constitue et constituera de plus en plus avec la désinfection et l'isolement comme moyens accessoires, la mesure prophylactique par excellence contre ces maladies.

III. — La sérothérapie préventive contre la diphtérie, imaginée par la découverte du sérum antidiphtérique, constitue un des plus grands progrès de la thérapeutique préventive, et un des moyens les plus efficaces pour garantir contre le développement de la maladie.

IV. — La sérothérapie préventive antidiphtérique admise dans les agglomérations des sujets sains (école, crèche, famille) et en principe dans les hôpitaux, *si un cas de diphtérie survient*, devrait se généraliser dans tous les hôpitaux d'enfants des grands villes, même en dehors des épidémies diphtériques.

V. — La sérummisation constante des enfants

entrant à l'hôpital pour n'importe quelle maladie aboutira à la suppression complète des cas intérieurs de diphtérie.

VI. — En y ajoutant la prophylaxie par le sérum, à la consultation des hôpitaux des grandes villes, pour tous les enfants présentant le moindre doute de diphtérie (angine, ganglion douteux), et sans se préoccuper d'examen bactériologique, on arrivera à vacciner les différents quartiers contre la diphtérie endémique dans les grandes villes, et avec recrudescences saisonnières.

En généralisant cette mesure prophylactique, on agira efficacement contre le développement des ganglions tuberculeux ; et par conséquent on arrivera à prévenir dans une certaine proportion la tuberculose infantile, encore si fréquente dans les grandes villes.

VII. — Les injections préventives de sérum antidiphtérique, sont d'une parfaite innocuité. On n'observe que rarement des accidents légers et fugaces d'urticaire.

VIII. — Les accidents que les sérophobes ont attribués au sérum antidiphtérique demandent une nouvelle classification :

a) Accidents légers véritablement sériques représentés le plus souvent par l'urticaire ;

b) Accidents ne dépendant pas du sérum, mais qui sont de véritables maladies surajoutées ou développées concomitamment à la diphtérie et de nature contagieuse, prises en salle commune à l'hôpital ;

c) La *sérumkrankheit* (maladie sérique) observée avec le sérum allemand et quelquefois avec le sérum américain, n'existe pas en France avec le sérum français. Ceci tient à la fabrication spéciale de ces différents sérums ;

d) L'anaphylaxie, hypersensibilité au sérum après plusieurs injections, est un phénomène de laboratoire observé principalement chez les petits animaux, observé chez l'adulte quelquefois avec un sérum concentré en antitoxines, mais jamais chez l'enfant.

IX. — Le sérum allemand produit la *sérumkrankheit* pour les raisons suivantes : toxicité normale du sérum, récolte du sérum à la flamme d'où nécessité d'ajouter des antiseptiques toxiques, persistance des toxines non éliminées entièrement, et enfin la concentration du sérum pour produire un sérum de haute valence très chargé en unités antitoxiques et forcément aussi en éléments toxiques que nous venons de citer.

X. — Le sérum français ne produit pas la *sérumkrankheit* pour les raisons suivantes : élimination complète des toxines, récolte aseptique, chauffages répétés pour diminuer la toxicité normale du sérum, dépôt dans une glacière pendant trois mois faisant que le reste de l'albumine (fibrine) toxique s'y dépose, et enfin les hautes doses qui diminuent la sensibilité.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ARNOZAN. — Traité de Thérapeutique.
- ARTHUS. — Bulletin de la Société de Biologie, 1903.
- ARTHUS. — Chimie physiologique.
- ASCH. — Berliner Klinische Wochenschrift, 1894.
- BATEUX. — La diphtérie. Thèse de Paris, 1899.
- BAGINSKI. — Berliner klinische Wochenschrift, 1894.
- BECHER. — Journal of the American Medical Association, 1905.
- BECLÈRE. — Annales de l'Institut Pasteur, 1896.
- BESREDKA. — Annales de l'Institut Pasteur, 1906 et 1907.
- BERGER. — Deutsche medical Wochenschrift.
- BRISSAUD, PINARD, RECLUS. — Pratique médico-chirurgicale,
1907.
- CHAMBON. — Annales de l'Institut Pasteur, 1896.
- COMBY. — Traité des maladies de l'enfance : Diphtérie.
- DETOT. — Th. Paris, 1904.
- DIEULAFOY. — Manuel de Pathologie interne.
- DUBREUILH. — Congrès de Bordeaux, 1895.
- DEGNY et WEILL. — Traitement de la Diphtérie, 1902.
- HAYEM. — Le sang.
- HAMBURGER et MERRO. — Wiener klinische Wochenschrift,
1903.
- HALLER. — Berliner klinische Wochenschrift, 1905.
- HAYS. — Un hôpital d'enfants. Thèse de Paris, 1906.

- LANDOUZY. — Les sérothérapies, 1898.
- LAPLACE. — Thèse de Paris, 1906.
- LEPINE. — Semaine Médicale mars 1905.
- MAIRET et BOSQ. — Toxicité du sérum. Société de biologie, 1894.
- MARFAN. — Presse Médicale, 1905.
- Société de Médecine des Hôpitaux mars-mai, 1905.
- Leçons cliniques sur la Diphtérie.
- MARTIN. — Traité des maladies de l'enfance.
- MÉNARD. — Annales de l'Institut Pasteur, 1896.
- NICOLLE. — Bulletin de l'Institut Pasteur 1906, 1907.
- NETTER. — Revue d'obstétrique et de pédiatrie, 1896.
- PERREGAUX. — Thèse de Paris, 1895.
- POIX. — Thèse de Paris, 1895.
- VON PIRKET et SCHICK. — Wiener klinische Wochenschrift, 1903.
- ROGER. — Presse Médicale, 1895.
- SEVESTRE. — Traité des maladies de l'enfance.
- Revue d'obstétrique et de pédiatrie 1896.
- WRIGHT. — Boston Medical Journal, 1895.
- Centralblatt für Kinderheilkunde 1906, 1907.
- Jahrbuch für Kinderkrankheit, 1905, 1906, 1907 (1).

1. Archives de médecine infantile, 1906-1907. — *Revue des maladies de l'enfance.*

Vu : Le Président de la thèse :
CHANTEMESSE

Vu : le Doyen :
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION. — Prophylaxie antidiphtérique par la séro- thérapie.....	13
---	----

PREMIÈRE PARTIE

I. — Séroprophylaxie antidiphtérique éventuelle « s. d'urgence ».....	35
II. — Essais de séroprophylaxie antidiphtérique éventuelle dans les grandes villes « s. systé- matique ».....	43

DEUXIÈME PARTIE

<i>Y a-t-il des inconvénients à faire tant de sérum.....</i>	59
I. — Accidents légers véritablement sériques.....	68
II. — Accidents ne dépendant pas du sérum, mais qui sont de véritables maladies surajoutées à la diphtérie.....	78
III. — Maladies du sérum (serumkrankheit).....	86
IV. — Les moyens pour empêcher [la serumkran- kheit et l'anaphylaxie.....	107
CONCLUSIONS.....	120
BIBLIOGRAPHIE.....	125

